

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 11 月 6 日 (06.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/091224 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/95, 405/12, 409/12, 413/12, 401/12, 403/12, 417/12, 413/06, 401/06, 493/04, A61K 31/517, 31/541, 31/5377, 31/357, A61P 17/04

[JP/JP]: 〒617-0828 京都府 長岡京市 馬場見場走り 15-1 シャリエ長岡京 104号 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05432

(74) 代理人: 清水 尚人 (SHIMIZU, Naoto); 〒601-8550 京都府 京都市 南区吉祥院西ノ庄門口町 14 番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 28 日 (28.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-125452 2002 年 4 月 26 日 (26.04.2002) JP
特願2002-272314 2002 年 9 月 18 日 (18.09.2002) JP
特願2002-373400 2002 年 12 月 25 日 (25.12.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒601-8550 京都府 京都市 南区吉祥院西ノ庄門口町 14 番地 Kyoto (JP).

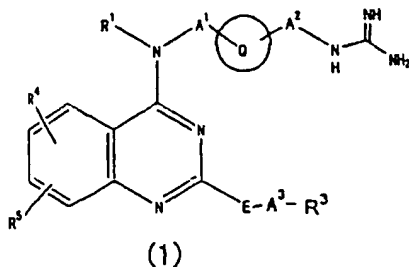
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡野 昌彦 (OKANO, Masahiko) [JP/JP]; 〒607-8182 京都府 京都市 山科区大宅坂ノ辻町 39 番地 日本新薬山科社 宅 2-3 F Kyoto (JP). 尾山 達哉 (OYAMA, Tatsuya)

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVE AND MEDICINE

(54) 発明の名称: キナゾリン誘導体及び医薬



(57) Abstract: An excellent antipruritic drug which functions by a new mechanism. Also provided is a quinazoline derivative represented by the following general formula (1) or a salt thereof: (1) wherein R¹ represents hydrogen or alkyl; ring Q represents cyclohexylene or phenylene; A¹ and A² each represents a single bond or alkylene; E represents -NHCO-, etc.; A³ represents a single bond, a divalent (un)saturated aliphatic hydrocarbon group, etc.; R² represents a noncyclic aliphatic hydrocarbon group, etc.; and R⁴ and R³ are the same or different and each represents hydrogen, alkyl, etc. The antipruritic drug contains as an active ingredient the derivative or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative.

WO 03/091224 A1

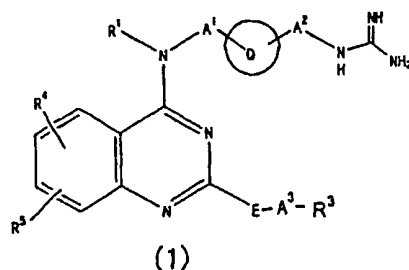
[続葉有]



(57) 要約:

本発明の目的は、新しい作用機序を有する優れた鎮痒剤を提供することにある。

本発明は、次の一般式（１）で表されるキナゾリン誘導体又はその塩、



（式中、 R^1 は、水素原子又はアルキルを表す。環Qは、シクロヘキシレン基又はフェニレン基を表す。 A^1 及び A^2 は、単結合又はアルキレン基を表す。Eは、 $-NHCO-$ 等を表す。 A^3 は、単結合又は二価の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基等を表す。 R^3 は、非環式脂肪族炭化水素基等を表す。 R^4 、 R^5 は、同一又は異なって水素原子、アルキル等を表す。）で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分とする鎮痒剤で構成される。

明 細 書

キナゾリン誘導体及び医薬

技 術 分 野

- 5 本発明は、医薬、特に鎮痒剤として有用なキナゾリン誘導体及びそれらの塩、ならびにそれらのいずれかを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

技 術 背 景

- 10 痒みは、皮膚の表層と粘膜に起こる感覚（痒覚）である。痒覚は、皮膚表層の寄生虫や刺激物を感知し、掻き動作などにより侵入物・刺激物を除去するための感覚で、掻きたいとの衝動を起こす感覚として容易に理解できる感覚であるが、その機構はまだ十分には理解されていない。

- 15 痒みを伴う疾患には、大きく分類すると、皮膚病変を伴う掻痒性皮膚症（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、乾皮症、白癬）と皮膚病変を伴わず、腎透析や内臓疾患〔例えば、糖尿病、血液疾患、胆汁うっ滞性肝障害（原発性胆汁性肝硬変）及び腎疾患〕、甲状腺機能亢進症、多発性硬化症などの原因で掻痒を起こす皮膚掻痒症（pruritus cutaneous）がある。
- 20 その他、強い痒みを伴う疾患としてアレルギー性結膜炎などの角膜、結膜の疾患が挙げられる。いずれの疾患も近年激増しており、QOL（生活の質）の観点から大きな問題となっている。多くの掻痒疾患は、掻破により悪循環を引き起こすという共通点がある。掻痒惹起物質の代表的なものとしてヒスタミンが知られており、外因的に加えた場合も、内部的に肥満細胞から遊離された場合も掻痒を誘導する。

- 25 掻痒性皮膚症の治療には抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬、ステロイド外用剤などが使用される。しかし、掻痒性皮膚症による痒みを治療するに満足しうる医薬品はない。また、アトピー性皮膚炎による痒みにはヒスタミン以外の要素が関与していることが最近になり報告され、実際、臨床でも抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬がアトピー性皮膚炎による痒みに著効

を示さない例も多い。皮膚搔痒症の治療には、抗ヒスタミン薬やステロイド外用剤が処方される場合もあるが、ほとんど効果はなく、有効な治療法がないのが現状である。上記のように痒みを伴う疾患に満足しうる医薬品はなく、原因疾患に関係なく効果的に痒みを抑える薬物が臨床上渴望されている。

本発明者らは、キナゾリン誘導体がノシセプチンアンタゴニスト作用を有し、鎮痛薬として有用なことを見出した(特許文献1参照)。

また、キナゾリン骨格の2位にカルボニルアミノ基を有する化合物として、特許文献2に神経ペプチドY(NPY)の受容体サブタイプ-Y5阻害作用を有し、鎮痛、記憶障害に有用なキナゾリン誘導体が記載されている。また、特許文献3に、骨疾患に有用なキナゾリン誘導体が記載されている。特許文献4には、LTB₄(ロイコトリエンB₄)拮抗作用を有し、抗炎症剤として有用なキナゾリン誘導体が記載されている。しかし、これらの化合物は、キナゾリン骨格の4位の側鎖にグアニジノ基を有しない。

特許文献1：国際公開公報 W001/72710 号公報

特許文献2：国際公開公報 W097/20821 号公報

特許文献3：国際公開公報 W098/17267 号公報

特許文献4：国際公開公報 W098/38984 号公報

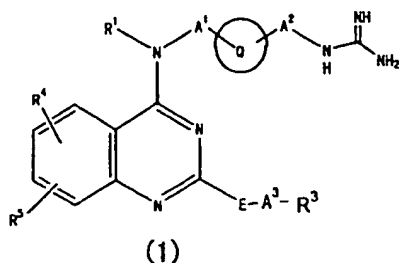
発 明 の 開 示

本発明の目的は、新しい作用機序を有する優れた鎮痒剤を提供することにある。

本発明者らは、痒覚の伝達経路を抑制するような作用機序をもつ薬剤を求めて鋭意検討した。その結果、次の一般式(1)記載の化合物(以下「本発明化合物」という)が優れたノシセプチンアンタゴニスト作用を有し、かつ鎮痒作用を有することを見出し、本発明を完成するに到った。

本発明は、以下のとおりである。

(A) 次の一般式(1)で表されるキナゾリン誘導体又はそれらの塩。



式中、 R^1 は、水素原子又はアルキルを表し；

環Qは、シクロヘキシレン基又はフェニレン基を表し；

A^1 及び A^2 は、同一又は異なって、単結合又はアルキレン基を表し；

- 5 E は、(1)-NHCO-又は(2)-CON(R^2)- (式中、 R^2 は水素原子又はアルキルを表す。)を表し；

A^3 は、 $A^{31}-A^{32}-A^{33}$ を表し、

- 10 A^{31} 及び A^{33} は、同一又は異なって、単結合、又は、置換可能な位置に同一若しくは異なった1~2個の置換基を有していてもよい炭素数1~6の、二価の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、一つの炭素原子が二つの分枝鎖を有する場合には、かかる炭素原子とともに二価のシクロアルキルを形成してもよく、

A^{32} は、単結合、酸素原子、硫黄原子、又は、-N(R^{32})- (式中、 R^{32} は水素原子又はアルキルを表す。)を表し；

- 15 R^3 は、置換されていてもよい炭素数1~8の非環式脂肪族炭化水素基、1~3環性であって置換されていてもよい炭素数3~10の環式脂肪族炭化水素基、1~2環性であって置換されていてもよい炭素数6~12の芳香族炭化水素基、又は、1~3環性であって置換されていてもよい複素環基を表し；

- 20 E が-CON(R^2)-の場合は、この-N(R^2)-と-A³-R³で環状アミノを形成してもよく；

R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、アルコキシ、又は、ハロゲンを表す。

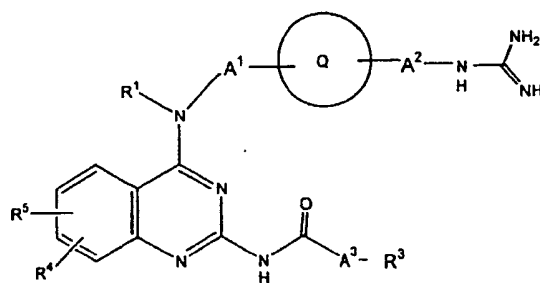
但し、N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-2-イル}-4-クロロベンズアミド及び N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-クロロベンズアミド及びそれらの塩

5 は除く。

(B) 上記のキナゾリン誘導体 (1) 又はそれらの塩を有効成分とする鎮痒剤。

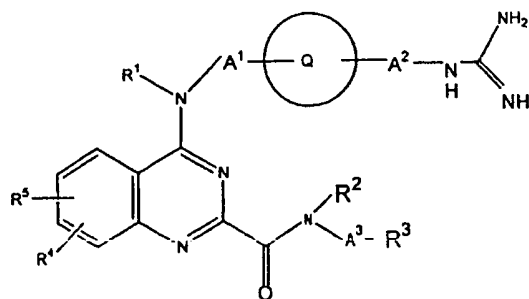
上記の式 (1) で表されるキナゾリン誘導体は、キナゾリン骨格の 2 位の置換基によって下記の一般式 (1a) 及び一般式 (1b) で表すことができる。

10



(1a)

式中、R¹、環Q、A¹、A²、A³、R³、R⁴、R⁵は、前記と同様。



(1b)

式中、R¹、環Q、A¹、A²、A³、R²、R³、R⁴、R⁵は、前記と同様。

15

本発明化合物は、文献未記載の新規化合物であって、優れた鎮痒作用を有する。

以下に本発明を詳述する。

本出願において使用する用語及び置換基の定義は、以下のとおりである。

- 5 「アルキル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～8 のもの、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチルを挙げることができる。とりわけ、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のものが好ましく、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～4 のものがより好ましい。

- 「アルキルチオ」、「アルコキシアルキル」、「ジアルキルアミノ」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルカルバモイル」、「モノアルキルカルバモイル」、「アミノアルキル」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アリールアルキル」、「ジアルキルアミノスルホニル」、「アルコキシカルボニルアルキル」、「ベンジルチオアルキル」のアルキル部分としては、上記のものを挙げることができる。

- 「シクロヘキシレン基」としては、例えば、1,2-シクロヘキシレン、1,3-シクロヘキシレン、1,4-シクロヘキシレンを挙げることができる。とりわけ 1,2-シクロヘキシレンが好ましい。

「フェニレン基」としては、例えば、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、1,4-フェニレンを挙げることができる。

- 「アルキレン基」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のもの、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンを挙げることができる。とりわけ、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～5 のものが好ましく、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～4 のものがより好ましい。

「二価の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のアルキレン、直鎖又は分枝鎖状の炭素

数 2～6 のアルケニレンを挙げることができる。また、置換可能な位置に 1～2 個の同一又は異なる置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、例えば、アルキル、アルコキシ、フェニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノ、オキソを挙げることができる。

- 5 「シクロアルキル」としては、例えば、炭素数 3～10 の 1～3 環性の環状アルキル、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデカニル、アダマンチル (1-アダマンチル、2-アダマンチル等)、2-ビスシクロ [3.1.1]ヘプチル、2-ビスシクロ [2.2.1]ヘプチルを挙げることができる。
- 10 5 かかるシクロアルキルは、1～2 個の同一又は異なる置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、アルキル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルコキシを挙げることができる。とりわけ、炭素数 4～9 のものが好ましく、炭素数 5～8 のものがより好ましい。
- 15 「置換されていてもよい炭素数 1～8 の非環式脂肪族炭化水素基」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～8 のアルキル、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 2～8 のアルケニル、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 2～8 のアルキニルを挙げることができる。また、置換可能な位置に、1～3 個の同一又は異なる置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、例え
- 20 ば、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル (かかるフェニルは、アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシで置換されていてもよい。)、フェノキシ、アルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、オキソ、
- 25 シアノ、トリフルオロメチル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルチオ、イミダゾール-4-イルを挙げることができる。

「1～3 環性であって置換されていてもよい炭素数 3～10 の環式脂肪族炭化水素基」としては、例えば、1～3 個の不飽和結合を有していてもよく、1～2 個のベンゼン環が縮合していてもよい、環状の脂肪族炭化水

素基、具体的には、シクロアルキル、シクロアルケニル、インダニル (1-インダニル、2-インダニル、5-インダニル等)、3-オキシインダン-1-イル、インデニル (2-インデニル、5-インデニル等)、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル等)、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、2-フルオレニル、9-オキシ-9H-フルオレン-2-イル、7-ビシクロ[4.2.0]オクタン-1,3,5-トリエニルを挙げることができる。また、かかる環式脂肪族炭化水素基は、置換可能な位置に1～3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、例えば、アルキル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリール、アルコキシアルキル、アシル、オキシを挙げることができる。

「1～2環性であって置換されていてもよい炭素数6～12の芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数6～12のアリール基を挙げることができる。また、かかる芳香族炭化水素基は、1～3個の同一又は異なる置換基を有していてもよく、置換基としては、例えば、アルキル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アルケニル、シンナミル、アルコキシ、フェニル、フェノキシ、アシル、アシルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノ、アミノアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、オキシ、シアノ、ニトロ、アミノスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキルチオ、1H-ピロール-1-イル、5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル、アミノスルホニルを挙げることができる。また、隣接した置換基が一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい。

「1～3環性であって置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を含み、1～6個の不飽和結合を有していてもよい、5～12員の単環又は縮合環を挙げることができる。具体的には、ピリジル (2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル (2-ピリミジニル、4-ピリミ

ジニル、5-ピリミジニル)、ピラジニル (2-ピラジニル等)、ピリダジニル (3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピロリル (2-ピロリル等)、フラニル (2-フラニル、3-フラニル)、テトラヒドロフラニル (2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル)、5-オキシテトラヒドロフラン-3-イル、
5 2-オキシテトラヒドロフラン-3-イル、チエニル (2-チエニル、3-チエニル)、イミダゾリル (1-イミダゾリル、4-イミダゾリル等)、ピラゾリル (3-ピラゾリル、5-ピラゾリル等)、オキサゾリル (4-オキサゾリル、5-オキサゾリル等)、チアゾリル (1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-5-イル等)、イソキサゾリル (イソキサゾール-4-イル、イソキサゾール-5-イル等)、
10 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、ベンゾ[b]チエニル (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル等)、ベンゾ[b]フラニル (2-ベンゾ[b]フラニル等)、2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル、2-ベンゾイミダゾリル、2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル、ベンゾチアゾリル (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル等)、インドリル (2-インドリル、3-インドリル等)、1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、キノリル (2-キノリル、3-キノリル、6-キノリル等)、3-イソキノリル、2H-クロメン-6-イル、2-オキシ-2H-クロメン-6-イル、2-オキシ-2H-クロメン-7-イル、6-オキシ-7, 8-ジヒドロ-6H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-g]クロメン-8-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル、3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル、ピロリジニル (1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2S-ピロリジニル、3-ピロリジニル等)、1-ピロリニル、1-ジヒドロチアゾリル、3, 4-ジヒドロピリジン-1-イル、4-ピペリジニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル、モル
25 ホリノ、チオモルホリノ、1-インドリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-イル、オクタヒドロキノリン-1-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンズオキサゾール-5-イル、又は下記に挙げる環状アミノ基を挙げる
ことができる。また、かかる複素環は、1～3個の同一又は異なる置換基

を有していてもよく、置換基としては、例えば、アルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニルアルキル、アシル、ニトロ、ニトロで置換されていてもよいフェニル、アリールアルキル、2-ピリジル、ハロゲンを挙げることができる。

- 5 「環状アミノ基」としては、例えば、少なくとも1個の窒素原子を有し、さらに、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含んでいてもよく、1～3個の不飽和結合を有していてもよい、1～3環性の環状アミノ基を挙げることができる。具体的には、ピロリジン-1-イル、1-ピロリニル、1,3-チアゾリジン-3-イル、ピペリジノ、
- 10 ジヒドロピリジン-1-イル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、オクタヒドロキノリン-1-イル、8-(4-オキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デシル)、2,5-ジヒドロ
- 15 -1H-ピロール-1-イル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イルを挙げることができる。また、かかる環状アミノ基は、1～3個の同一又は異なる置換基を有していてもよく、置換基としては、例えば、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アシル、アシルアミノ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、ア
- 20 ルコキシで置換されていてもよいアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ピペリジノ、ピリジル（ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル等）、ピリミジル（ピリミジン-2-イル等）、ピラジニル（ピラジン-2-イル等）及び1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチルを挙げることができる。

- 「アルコキシ」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～8も
- 25 の、具体的には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、イソヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ、イソオクチルオキシを挙げることができる。とりわけ、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1

～6のものが好ましく、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～4のものがより好ましい。

「アルコキシカルボニル」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシカルボニルアルキル」のアルコキシ部分としては、上記のものを挙げるこ

5 ける。

「ハロゲン」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子を挙げるこ

「アシル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～8のアルカノイル、具体的には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブチル、バレ

10 リル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルを挙げるこ

と

りわけ、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～6のものが好ましく、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～4のものがより好ましい。

「アシルアミノ」のアシル部分としては、上記のものを挙げるこ

15 「アリール」としては、例えば、炭素数6～12もの、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニルを挙げるこ

「アリールアルキル」のアリール部分としては、上記のものを挙げるこ

20 「アルケニル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数2～8のもの、具体的には、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルを挙げるこ

と

りわけ、直鎖又は分枝鎖状の炭素数2～6のものが好ましく、直鎖又は分枝鎖状の炭素数2～4のものがより好ましい。

25 「アリールアルケニル」のアルケニル部分としては、上記のものを挙げ

るこ

と

ける。

「アルキニル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数2～8のもの、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルを挙げるこ

と

りわけ、直鎖又は分枝鎖状の炭素数2～6のものが好ましく、直鎖又は分枝鎖状の炭素

数 2～4 のものがより好ましい。

「シクロアルケニル」としては、例えば、炭素数 3～10 のもので、1～3 個の二重結合を含んでいる 1～3 環性の環状のアルケニル、具体的には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル (1-シクロヘキセン 1-イル、3-シクロヘキセン 1-イル等)、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、シクロデケニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-5-イルを挙げることができる。かかるシクロアルケニルは、1～2 個の同一又は異なる置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、アルキル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルコキシを挙げることができる。とりわけ、炭素数 4～9 のものが好ましく、炭素数 5～8 のものがより好ましい。

「アルケニレン基」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 2～6 で、1～3 個の二重結合を含んでいるもの、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレンを挙げることができる。とりわけ、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 2～5 のものが好ましく、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 2～4 のものがより好ましい。

「塩」としては、医薬上許容される塩、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩、又は、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

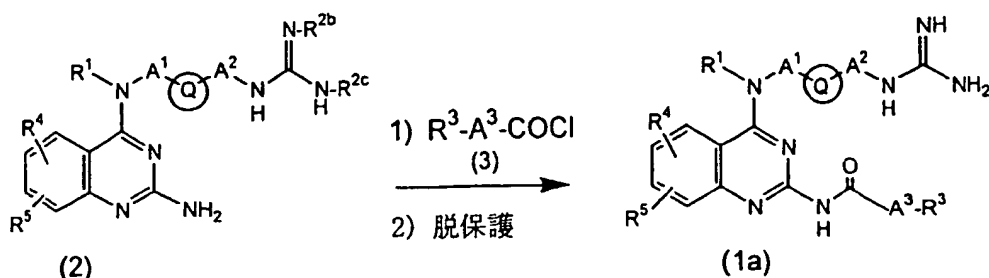
「鎮痒剤」とは、痒みを抑える薬剤をいう。例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、乾皮症、白癬、尋常性白斑、虫排泄・分泌物が原因となる局所性皮膚搔痒症、結節性痒疹、腎透析、糖尿病、血液疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌・代謝異常、内臓悪性腫瘍、甲状腺機能亢進症、自己免疫疾患、多発性硬化症、神経疾患、精神神経症、アレルギー性結膜炎、春季カタル、アトピー性角結膜炎又は嗜好品・薬剤の過度の使用などに伴ってお

こる痒みを抑える薬物をいう。

好ましい本発明化合物は、 R^1 が水素原子、 R^4 、 R^5 の一方が水素原子、他方がアルキル、環Qがシクロヘキシレン基、 A^1 及び A^2 が単結合、 R^3 が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環基である前記キナゾリン誘導体(1)又はそれらの塩である。なかでも R^3 が、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシで置換されていてもよいフェニル基、ベンゾ[b]チエニル基又はベンゾ[b]フラニル基であるキナゾリン誘導体(1)又はそれらの塩が好ましい。

- 10 特に好ましい本発明化合物は、N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド、N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-メトキシベンズアミド、N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド、4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-ネオペンチルキナゾリン-2-カルボキサミド、4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-(3, 3-ジメチルブチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド、
- 20 4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-シクロヘプチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド、4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-(2-エチルブチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド、4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-n-プロピルキナゾリン-2-カルボキサミド、及び4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド、並びにそれらの塩である。
- 25

前記一般式(Ia)の本発明化合物は、例えば、下記の反応式に従って、国際公開公報W001/72710号に記載の方法に準じて製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 A^3 及び環 Q は、前記と同義。

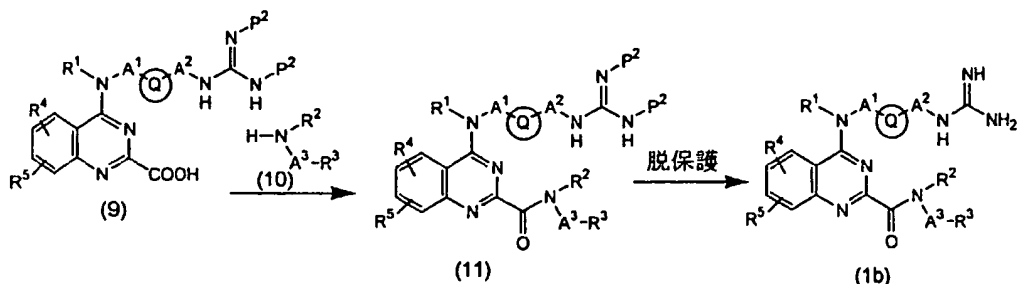
R^{2b} 、 R^{2c} は、同一又は異なって、保護基を表す。)

原料化合物 (2) と 1 当量～過剰量の酸クロリド (3) とをベンゼン、
5 トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエー
テル系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロ
ゲン系溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピ
リジン等の塩基存在下、必要により 4-ジメチルアミノピリジン等の触媒を
加え、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間反応させ、さ
10 らに、自体公知の方法により脱保護することによって本発明化合物 (1 a)
を得ることができる。保護基としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジ
ルオキシカルボニル、ベンジル、アセチル等を挙げることができる。

原料化合物（２）は、国際公開公報 W001/72710 号に記載の方法に準じて製造することができる。

15 原料化合物（３）は、市販のものを用いるか、又は、自体公知の方法によって製造することができる。

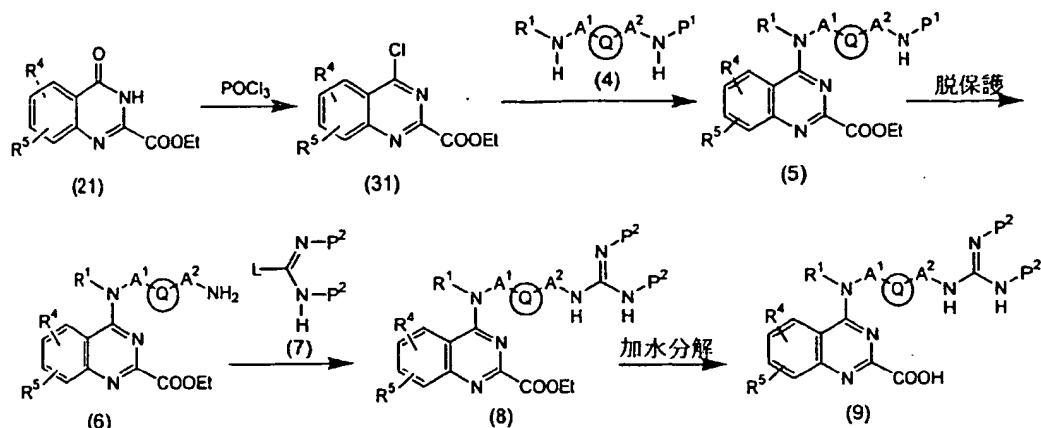
前記一般式 (I b) の本発明化合物は、例えば、下記の反応式に従って製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 A^3 及び環Qは前記と同義。
 P^2 は保護基を表す)

- 原料化合物 (9) と 1 ～ 過剰量のアミン (10) とをベンゼン、トルエ
 5 ン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系
 溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、N,N-ジメ
 チルホルムアミドなどの溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル
 エチルアミン、ピリジンなどの塩基存在下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボ
 ジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,1'-
 10 カルボニルビス-1H-イミダゾール等の縮合剤と 0℃～用いる溶媒の沸点の
 温度で数時間～数日間反応させることによって化合物 (11) を得ること
 ができる。保護基としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカ
 ルボニル、ベンジル、アセチル等を挙げることができる。なかんずく、N,N-
 ジメチルホルムアミドを溶媒として用い、トリエチルアミン存在下、1-(3-
 15 ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドを加え、室温にて 24
 ～48 時間反応を行うのが好ましい。アミン (10) は、市販のものを用
 いるか又は自体公知の方法により製造することができる。化合物 (11)
 を自体公知の方法を用いて脱保護することにより本発明化合物 (1b) を
 製造することができる。
- 20 なかでも、 P^2 が t-ブトキシカルボニルの場合、酢酸エチル-メタノー
 ル中、室温から 50℃にて、塩酸を 1～48 時間反応させるのが好ましい。
 P^2 がベンジルオキシカルボニルの場合、メタノール中、5%のパラジウム
 -炭素存在下、室温、常圧にて水素添加するのが好ましい。

原料化合物 (9) は、下記の反応式に従って製造することができる。



(式中、R¹、R⁴、R⁵、A¹、A²、環Q及びP²は前記と同義。Lは脱離基、P¹は保護基を表す)

- 5 原料化合物 (21) [公知の方法 (Journal of Organic Chemistry 27, 4672(1962)参照) に従って製造することができる。] を無溶媒、もしくはトルエン、キシレン、1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、無溶媒の場合は室温から用いるクロル化剤の沸点の温度で、オキシ塩化リン、五塩化リンなどのクロル化剤と1~24時間反応
- 10 させることにより化合物 (31) を得ることができる。このとき、必要によりN,N-ジメチルアニリン、トリエチルアミン等の三級アミンを共存させてもよい。

- 化合物 (31) と1当量~過剰量のアミン (4) とをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系
- 15 溶媒、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、必要によりトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基存在下、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間~数日間させることにより化合物 (5) を得ることができる。なかでも化合物 (31) とアミン (4) 1~2当量をトルエン溶媒
- 20 中、トリエチルアミン存在下、100℃~130℃にて24~48時間反

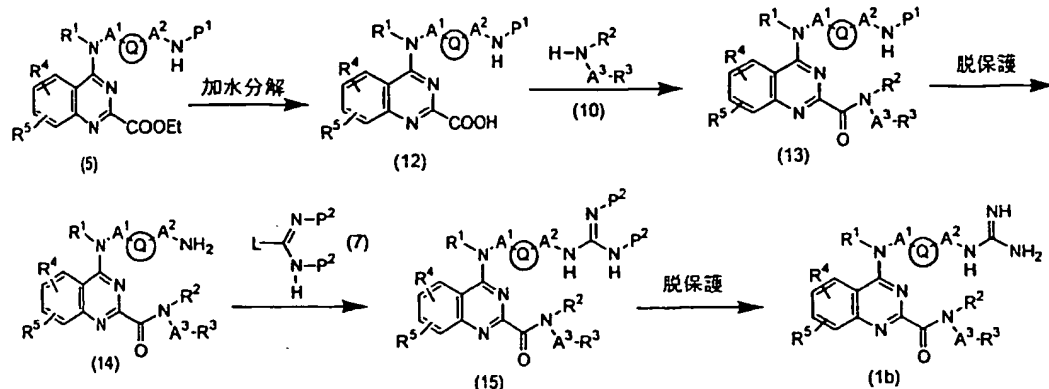
応を行うのが好ましい。アミン（４）は、市販のものを用いるか又は自体公知の方法により製造することができる。保護基 P^1 としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、アセチル等を挙げることができる。

- 5 化合物（５）を自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物（６）を製造することができる。 P^1 が t-ブトキシカルボニルの場合、塩化メチレン中、室温にて、トリフルオロ酢酸を１～５時間反応させるのが好ましい。 P^1 がベンジルオキシカルボニルの場合、メタノール中、５％のパラジウム-炭素存在下、室温、常圧にて水素添加するのが好ましい。
- 10 化合物（６）と１～過剰量の化合物（７）とをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、１,２-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、 0°C ～用いる溶媒の沸点の温度で数時間～数日間反応させることによって化合物（８）を得ることができる。脱離基 L としては、ピラゾール-１-イル、メチルチオ、メトキシ、ハロゲンなどを挙げることができる。

なかでも、化合物（７）の脱離基 L としてピラゾール-１-イル、保護基 P^2 として t-ブトキシカルボニル、ジクロロメタンを溶媒として用い、室温にて１～４８時間反応させるのが好ましい。

- 20 化合物（８）を自体公知の方法を用いて加水分解することによって化合物（９）は得られる。なかでも化合物（８）をテトラヒドロフラン中、1N-水酸化ナトリウム存在下、室温から 60°C にて１～３時間反応させるのが好ましい。

前記一般式(1b)の化合物は、下記反応式に従って製造することもできる。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、A¹、A²、A³、L、環Q、P¹及びP²は前記と同義。)

原料化合物 (5) を自体公知の方法を用いて加水分解することによって
 5 化合物 (12) は得られる。なかでも原料化合物 (5) をテトラヒドロフ
 ラン中、1N-水酸化ナトリウム存在下、室温から60℃にて1～3時間反応
 させるのが好ましい。

化合物 (12) と1～過剰量のアミン (10) とをベンゼン、トルエン
 等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶
 10 媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、N,N-ジメチ
 ルホルムアミドなどの溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエ
 チルアミン、ピリジンなどの塩基存在下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジ
 イミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,1'-
 カルボニルビス-1H-イミダゾール等の縮合剤と室温から用いる溶媒の沸点
 15 の温度で数時間～数日間反応させることによって化合物 (13) は得るこ
 とができる。なかんずく、N,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として用い、
 トリエチルアミン存在下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボ
 ジイミドを加え、室温にて24～48時間反応を行うのが好ましい。アミ
 ン (10) は、市販のものを用いるか又は自体公知の方法により製造する
 20 ことができる。

化合物 (13) を自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物

(14) を製造することが出来る。P¹が *t*-ブトキシカルボニルの場合、塩化メチレン中、室温にて、トリフルオロ酢酸を1～5時間反応させるのが好ましい。P¹がベンジルオキシカルボニルの場合、メタノール中、5%のパラジウム-炭素存在下、室温、常圧にて水素添加するのが好ましい。

- 5 化合物(14)と1～過剰量の化合物(7)とをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、0℃～用いる溶媒の沸点の温度で数時間～数日間反応させ、さらに自体公知の方法を用いて脱保護することによって本発
- 10 明化合物(1b)を得ることが出来る。なかでも、化合物(7)の脱離基Lとしてピラゾール-1-イル、保護基として *t*-ブトキシカルボニル、ジクロロメタンを溶媒として用い、室温にて1～48時間反応させた後、塩酸にて脱保護を行うのが好ましい。

- 本発明化合物の塩は、自体公知の方法により製造することができる。例
- 15 えば、本発明化合物の塩酸塩は、本発明化合物を塩化水素のアルコール溶液又はエチルエーテル溶液で処理し、析出結晶を濾取するか、結晶が析出しない場合は、溶液を濃縮して結晶を析出させた後、濾取することにより得ることができる。

- かくして生成される本発明化合物及びそれらの塩は、それ自体公知の手
- 20 段、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、分溜、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 本発明化合物の中には、不斉炭素を有するものも存在するが、各光学異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれるものである。光学異性体は、例えば、上記のようにして得られたラセミ体より、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-
- 25 カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することができる。

また、本発明化合物には、シス体、トランス体、Z体、E体が存在する化合物もあるが、各異性体及びそれらの混合物もまた本発明に含まれるも

のである。

本発明化合物は、後記の試験例に示すように掻き行動抑制作用を示すので、鎮痒薬として有用である。

- 5 本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.001%～99.5%、好ましくは0.1%～90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

- 10 担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与、静脈内投与又は局所投与（経皮投与、点眼）が好ましい。

- 15 鎮痒剤としての用量は、年齢、体重、疾病の性質、程度等の患者の状態、投与経路を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.1 mg～5 g/成人の範囲、好ましくは、1 mg～500 mg/成人の範囲である。静脈投与の場合、1日あたり、0.1 mg～500 mg/成人の範囲、好ましくは、1 mg～50 mg/成人の範囲である。経皮投与の場合、0.001%～5%の範囲、好ましくは0.01%～0.1%の範囲である。点眼の場合、0.0001%～0.5%の範囲、好ましくは0.001%～0.01%の範囲である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回又は数回に分けて投与するか又は1日1～24時間かけて静脈内に連続投与することができる。

25 経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠、坐剤、その他の剤型によって行うことができる。末剤は活性物質を適当な細かさにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさ

と成し、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

- カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。
- また、本発明化合物の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油など）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど）をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、ついで篩を強制通過させて顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可

能である。このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物をついで打錠する。こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また本発明化合物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆の如きも用いる。

- 10 他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が本発明化合物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップは、本発明化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、本発明化合物を非毒性担体中に分散させることにより
- 15 り処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパメント油、サッカリン）その他もまた必要に応じて添加することができる。

- 必要とあらば、経口投与のための用量単位処方マイクロカプセル化してもよい。該処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

- 直腸投与は、本発明化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物を混じた坐剤を用いることによ
- 25 って行うことができる。

組織内投与は、皮下・筋肉内、膀胱内又は静脈内注射用としたところの液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによつて行うことができる。これらのものは、本発明化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、

ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。又は、本発明化合物の一定量をバイアルにとり、そののち該バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備してもよい。

- 5 注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。さらに安定剤、保存剤、乳化剤のようなものを併用することもできる。

点眼は、液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、本発明化合物の一定量を、点眼の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し

- 10 又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。又は、本発明化合物の一定量をバイアルにとり、そののち該バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備してもよい。点眼液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加しても
- 15 よい。さらに安定剤、保存剤、乳化剤のようなものを併用することもできる。

本発明の鎮痒剤には、他の薬剤、例えば、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、ステロイド剤等を配合又は併用することができる。

20 発明を実施するための最良の形態

次に、代表的な本発明化合物の製造例(実施例)、原料化合物の製造例(参考例)、試験例、処方例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。実施例化合物の構造は、MS の他に NMR や元素分析で確認した。

25 参考例 1

N-((1R, 2S)-2-[(2-アミノ-6-メチルキナゾリン-4-イル) アミノ] シクロヘキシル) -N', N'''-ビス (tert-ブトキシカルボニル) グアニジン

工程 1

tert-ブチル (1R, 2S)-2-[(2-クロロ-6-メチルキナゾリン-4-イル) アミ

ノ]シクロヘキシルカルバメート

- 2,4-ジクロロ-6-メチルキナゾリン 4.80g の塩化メチレン 100ml 溶液にトリエチルアミン 9.12g 及び(1S,2R)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミン 5.31g を加え室温にて 24 時間攪拌した。濃縮後、水を
5 加え塩化メチレンにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製して目的化合物 8.30g を得た。

工程 2

- tert-ブチル (1R,2S)-2-([2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-4-イル]アミノ)シクロヘキシルカルバメート
10

- tert-ブチル (1R,2S)-2-([2-クロロ-6-メチルキナゾリン-4-イル]アミノ)シクロヘキシルカルバメート 4.00g、4-メトキシベンジルアミン 5.91g のN-メチル-2-ピロリドン 30ml 溶液に 4-ジメチルアミノピリジン 100mg を加え、110℃にて 24 時間攪拌した。反応溶媒に 5%酢酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、乾燥した。
15 溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製して目的化合物 5.10g を得た。

工程 3

- N⁴-[(1S,2R)-2-アミノシクロヘキシル]-6-メチルキナゾリン-2,4-ジアミン
20

- tert-ブチル (1R,2S)-2-([2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-4-イル]アミノ)シクロヘキシルカルバメート 9.37g の塩化メチレン 30ml 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸 95ml を加え 72 時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、クロロホルム:メタノール=10:1 にて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をフジシリシアNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製して目的化合物 4.60g を得た。
25

工程 4

N-[(1R,2S)-2-[(2-アミノ-6-メチルキナゾリン-4-

イル) アミノ] シクロヘキシル} -N', N' -ビス (tert-ブトキシカルボニル) グアニジン

- 5 N'-[(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシル]-6-メチルキナゾリン-2, 4-ジアミン 4.53g の塩化メチレン 90ml 溶液に N, N'-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン 5.18g を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え塩化メチレンにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製して目的化合物 8.50g を得た。

10 参考例 2

4-[(1S, 2R)-2-({[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] [(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル}アミノ)シクロヘキシル]アミノ}-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸

工程 1

- 15 4-[(1S, 2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸 エチルエステル

4-クロロ-2-エトキシカルボニル-6-メチルキナゾリン 8.47g、
(1S, 2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミン

- 7.60g のトルエン 350ml 懸濁液にトリエチルアミン 11.8ml
20 及び触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え 16 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、有機層を 10%クエン酸溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して目的化合物 15.7g を黄色粉末として得た。

工程 2

- 25 4-[(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸 エチルエステル 二塩酸塩

4-[(1S, 2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸 エチルエステル 14.5g の酢酸エチル 600ml 溶液に氷冷下、4N-塩化水素酢酸エチル溶液 68ml を

加え、室温にて 1 1 時間攪拌した。析出結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して目的化合物 1 1. 7 g を桃色粉末として得た。

工程 3

4-[[[(1S, 2R)-2-({[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸 エチルエステル

4-[[[(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸 エチルエステル 二塩酸塩 1 1. 7 g の塩化メチレン

4 0 0 m l 懸濁液にトリエチルアミン 2 4. 4 m l 及び N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン 8. 6 0 g を加え 2 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルムにて抽出後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製して目的化合物 1 6. 2 g を黄色粉末として得た。

15 工程 4

4-[[[(1S, 2R)-2-({[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸

4-[[[(1S, 2R)-2-({[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ][(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル)アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸 エチルエステル 1 4. 5 6 g のテトラヒドロフラン 3 5 0 m l 溶液に氷冷下、1 0 % 水酸化ナトリウム溶液 5 5 m l を加え、室温にて 1 0 時間攪拌した。反応液に 1 0 % 硫酸水素カリウム溶液 1 7 0 m l を加えクロロホルムにて抽出後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後して目的化合物 1 4. 2 g を黄色粉末として得た。

実施例 1

N-[4-[[[(1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

工程 1

N-(4-([(1S, 2R)-2-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] [(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル)アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

- 5 N,N-ジイソプロピルエチルアミン 604 mg の塩化メチレン 4 ml 溶液に 4-ジメチルアミノピリジン 10 mg、ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド 613 mg を加え 60 分攪拌した。これに参考例 1 で得られた N-([(1R, 2S)-2-[(2-アミノ-6-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル)-N', N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジン 800 mg の
- 10 塩化メチレン 5 ml 溶液を滴下し、室温にて 15 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) にて精製して目的化合物 890 mg を得た。

工程 2

- 15 N-(4-([(1S, 2R)-2-[(アミノ(イミノ)メチル)アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

- N-(4-([(1S, 2R)-2-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] [(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル)アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル
- 20 キナゾリン-2-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

890 mg のメタノール 5 ml 及びクロロホルム 5 ml 溶液に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 10 ml を加え、50℃にて 24 時間反応した。濃縮後、メタノール-エチルエーテルにて処理して目的化合物 450 mg を得た。

元素分析値 (C₂₅H₂₇N₇O₅ · 2HCl · 1.2H₂O として)

- 25 計算値 (%) C:52.85 H: 5.57 N:17.26

実測値 (%) C:52.90 H: 5.61 N:16.97

正イオン FAB-MS m/z: 474 [M+H]⁺

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -110.91$ (c = 1.0 メタノール)

実施例 2

4-[[[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-N-(4-メトキシフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

工程 1

5 4-[[[(1S, 2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ[(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-N-(4-メトキシフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

4-[[[(1S, 2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ[(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸 2.04 g、4-メトキシアニリン 694 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.08 g 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 762 mg の N,N'-ジメチルホルムアミド 40 ml 溶液にトリエチルアミン 1.57 ml を加え室温にて 24 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製して目的化合物 2.08 g を白色粉末として得た。

工程 2

20 4-[[[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-N-(4-メトキシフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

4-[[[(1S, 2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ[(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-N-(4-メトキシフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 2.07 g のメタノール 10 ml 及びクロロホルム 10 ml 溶液に 4N-塩化水素酢酸エチル溶液 40 ml を加え、50℃にて 15 時間反応した。濃縮後、メタノール-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して目的化合物 952 mg を黄色粉末として得た。

正イオン FAB-MS m/z: 448 [M+H]⁺

実施例 1 又は 2 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 3

N-[4-[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド 二

5 塩酸塩

元素分析値 (C₂₅H₂₇N₇O₂ · 2HCl · 2H₂O として)

計算値 (%) C:53.01 H: 5.87 N:17.31

実測値 (%) C:53.34 H: 5.71 N:17.25

正イオン F A B - M S m/z: 4 5 8 [M+H]⁺

10 比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -114.82$ (c = 1.0 メタノール)

実施例 4

N-[4-[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

元素分析値 (C₂₄H₂₉N₇O₂ · 2HCl · H₂O として)

15 計算値 (%) C:53.53 H: 6.18 N:18.20

実測値 (%) C:53.54 H: 6.15 N:17.00

正イオン F A B - M S m/z: 4 4 8 [M+H]⁺

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -90.94$ (c = 1.0 メタノール)

実施例 5

20 N-[4-[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-メトキシ-2-メチルベンズアミド 二

塩酸塩

元素分析値 (C₂₅H₃₁N₇O₂ · 2HCl · 2H₂O として)

計算値 (%) C:52.63 H: 6.54 N:17.19

25 実測値 (%) C:52.88 H: 6.34 N:17.24

正イオン F A B - M S m/z: 4 6 2 [M+H]⁺

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -83.79$ (c = 1.0 メタノール)

実施例 6

N-[4-[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミ

ノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)-2,4-ジメトキシベンズアミド 二塩酸塩

元素分析値 ($C_{25}H_{31}N_7O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.81 H: 6.21 N:17.25

実測値 (%) C:52.98 H: 5.93 N:17.26

5 正イオン F A B - M S m/z: 4 7 8 [M+H]⁺

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -89.00$ (c = 1.0 メタノール)

実施例 7

N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-6-メトキシ-2-ナフトアミド 二塩酸塩

10 元素分析値 ($C_{28}H_{31}N_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.25H_2O$ として)

計算値 (%) C:56.71 H: 6.03 N:16.53

実測値 (%) C:56.72 H: 6.22 N:16.11

正イオン F A B - M S m/z: 4 9 8 [M+H]⁺

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -121.06$ (c = 1.0 メタノール)

15 実施例 8

N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3,4-ジメトキシベンズアミド 二塩酸塩

元素分析値 ($C_{25}H_{31}N_7O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:48.20 H: 6.15 N:17.24

20 実測値 (%) C:48.28 H: 6.10 N:17.20

正イオン F A B - M S m/z: 4 7 8 [M+H]⁺

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -87.16$ (c = 1.0 メタノール)

実施例 9

N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサ

25 ミド 二塩酸塩

元素分析値 ($C_{24}H_{27}N_7O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:48.95 H: 5.48 N:16.65

実測値 (%) C:48.80 H: 5.22 N:16.38

正イオン F A B - M S m/z : 4 6 2 $[M+H]^+$

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -89.05$ ($c = 1.0$ メタノール)

実施例 1 0

5 N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-tert-ブチルベンズアミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 4 $[M+H]^+$

実施例 1 1

N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド 二塩酸塩

10 正イオン F A B - M S m/z : 3 9 8 $[M+H]^+$

実施例 1 2

N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

元素分析値 ($C_{24}H_{29}N_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

15 計算値 (%) C:52.65 H: 6.26 N:17.91

実測値 (%) C:52.61 H: 6.06 N:17.96

正イオン F A B - M S m/z : 4 4 8 $[M+H]^+$

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -101.98$ ($c = 1.0$ メタノール)

実施例 1 3

20 N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-エトキシベンズアミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 6 2 $[M+H]^+$

実施例 1 4

25 N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-イソプロポキシベンズアミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 6 $[M+H]^+$

実施例 1 5

4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ

ノ]-N,6-ジメチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 356 [M+H]⁺

実施例 16

5 N-[4-((2-[2-(2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}エチル)フェニル]エチル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 498 [M+H]⁺

実施例 17

10 4-(((1S,2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-8-ブロモ-N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 476 [M+H]⁺

実施例 18

15 N-[4-(((1S,2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-(メチルチオ)ベンズアミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 464 [M+H]⁺

実施例 19

20 N-[4-(((1S,2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 502 [M+H]⁺

実施例 20

N-[4-(((1S,2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-2-(メチルチオ)ベンズアミド 二塩酸塩

25 正イオン F A B - M S m/z : 464 [M+H]⁺

実施例 21

N-[4-(((1S,2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-5-メトキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 502 $[M+H]^+$

実施例 2 2

N-[4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]キノリン-3-カルボキサミド 三塩酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z : 469 $[M+H]^+$

実施例 2 3

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z : 475 $[M+H]^+$

実施例 2 4

N-[4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-クロロキナゾリン-2-イル]-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 468 $[M+H]^+$

15 実施例 2 5

N-[4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 461 $[M+H]^+$

20 実施例 2 6

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-ブロモフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 496 $[M+H]^+$

25 実施例 2 7

N-[4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 462 $[M+H]^+$

実施例 28

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-(4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z : 511 $[M+H]^+$

実施例 29

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-ネオペンチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 412 $[M+H]^+$

10 実施例 30

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-メトキシベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 462 $[M+H]^+$

15 実施例 31

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-メトキシフェニル)-N, 6-ジメチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 462 $[M+H]^+$

20 実施例 32

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[[[(2R)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル]メチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 478 $[M+H]^+$

25 実施例 33

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-1-ベンゾチオフェン-2-イル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 474 $[M+H]^+$

実施例 3 4

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z : 386 $[M+H]^+$

実施例 3 5

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-チオフェン-3-イルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z : 424 $[M+H]^+$

実施例 3 6

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-ピリジン-2-イルキナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩
正イオン FAB-MS m/z : 419 $[M+H]^+$

15 実施例 3 7

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-キノリン-3-イルキナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩
正イオン FAB-MS m/z : 469 $[M+H]^+$

実施例 3 8

20 4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-クロロフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 452 $[M+H]^+$

実施例 3 9

25 N-{4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 488 $[M+H]^+$

実施例 4 0

N-([4-(((1S, 2R)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)グリシン メチルエステル 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 414 $[M+H]^+$

5 実施例 4 1

4-(((1S, 2R)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-クロロ-N-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 468 $[M+H]^+$

10 実施例 4 2

4-(((1S, 2R)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 464 $[M+H]^+$

15 実施例 4 3

4-(((1S, 2R)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-(2-フェノキシエチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 462 $[M+H]^+$

20 実施例 4 4

N-(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)-4-(((1S, 2R)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 413 $[M+H]^+$

25 実施例 4 5

4-(((1S, 2R)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 472 $[M+H]^+$

実施例 4 6

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-チオフェン-2-イルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

5 正イオン F A B - M S m/z: 4 2 4 [M+H]⁺

実施例 4 7

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 4 3 4 [M+H]⁺

10 実施例 4 8

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-メトキシエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 4 0 0 [M+H]⁺

15 実施例 4 9

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 5 0 2 [M+H]⁺

20 実施例 5 0

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 4 4 6 [M+H]⁺

25 実施例 5 1

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 4 4 6 [M+H]⁺

実施例 5 2

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3, 4-ジメチルフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

実施例 5 3

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z : 486 $[M+H]^+$

実施例 5 4

N-{4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メトキシキナゾリン-2-イル}-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩
正イオン FAB-MS m/z : 464 $[M+H]^+$

15 実施例 5 5

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩
正イオン FAB-MS m/z : 482 $[M+H]^+$

20 実施例 5 6

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-6-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩
正イオン FAB-MS m/z : 489 $[M+H]^+$

25 実施例 5 7

4-(((1S, 2R)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩
正イオン FAB-MS m/z : 453 $[M+H]^+$

実施例 5 8

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z : 428 $[M+H]^+$

実施例 5 9

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z : 442 $[M+H]^+$

実施例 6 0

N-[4-(((1R, 2S)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 448 $[M+H]^+$

15 実施例 6 1

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2,2-ジフェニルプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 536 $[M+H]^+$

20 実施例 6 2

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 441 $[M+H]^+$

25 実施例 6 3

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[(1S)-2-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 520 $[M+H]^+$

実施例 6 4

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3,3-ジメチルブチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z : 426 $[M+H]^+$

実施例 6 5

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-メトキシフェニル)-5-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z : 448 $[M+H]^+$

実施例 6 6

N-([4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン 二塩酸塩

15 正イオン FAB-MS m/z : 428 $[M+H]^+$

実施例 6 7

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

20 正イオン FAB-MS m/z : 414 $[M+H]^+$

実施例 6 8

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

25 正イオン FAB-MS m/z : 428 $[M+H]^+$

実施例 6 9

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 4 $[M+H]^+$

実施例 7 0

N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-エチルベンズアミド 二塩酸塩

5 正イオン F A B - M S m/z : 4 4 6 $[M+H]^+$

実施例 7 1

N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3, 4-ジメチルベンズアミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 4 6 $[M+H]^+$

10 実施例 7 2

N-[2-(アセチルアミノ)-1, 1-ジメチルエチル]-4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 5 5 $[M+H]^+$

15 実施例 7 3

4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-{1, 1-ジメチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 9 1 $[M+H]^+$

20 実施例 7 4

4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-{4-[(E)-2-フェニルビニル]フェニル}キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 5 2 0 $[M+H]^+$

25 実施例 7 5

4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6, 7-ジメトキシ-N-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 9 4 $[M+H]^+$

実施例 7 6

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-クロロベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 5 正イオン F A B - M S m/z : 4 5 2 $[M+H]^+$

実施例 7 7

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-ブromoベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 10 正イオン F A B - M S m/z : 4 9 6 $[M+H]^+$

実施例 7 8

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-ナフトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 15 正イオン F A B - M S m/z : 4 6 8 $[M+H]^+$

実施例 7 9

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1, 1'-ビフェニル-4-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 20 正イオン F A B - M S m/z : 4 9 4 $[M+H]^+$

実施例 8 0

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩
正イオン F A B - M S m/z : 4 1 8 $[M+H]^+$

- 25 実施例 8 1

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 8 6 $[M+H]^+$

実施例 8 2

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-フルオロベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 5 正イオン FAB-MS m/z: 436 [M+H]⁺

実施例 8 3

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-2, 2-ジフェニルアセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 10 正イオン FAB-MS m/z: 508 [M+H]⁺

実施例 8 4

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 15 正イオン FAB-MS m/z: 476 [M+H]⁺

実施例 8 5

(2E)-N-[4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-3-フェニルアクリルアミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 20 正イオン FAB-MS m/z: 444 [M+H]⁺

実施例 8 6

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 25 正イオン FAB-MS m/z: 474 [M+H]⁺

実施例 8 7

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-シアノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 4 3 [M+H]⁺

実施例 8 8

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1-ベンジル-3-tert-ブチル-1H-ピラ
5 ザール-5-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 5 5 4 [M+H]⁺

実施例 8 9

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}チオフェン-2-カルボキサミド ニトリ

10 フルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 2 4 [M+H]⁺

実施例 9 0

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カル
15 ボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 3 7 [M+H]⁺

実施例 9 1

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-メトキシベンズアミド ニトリフル

20 オロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 4 8 [M+H]⁺

実施例 9 2

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3-クロロベンズアミド ニトリフル

25 オロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 5 2 [M+H]⁺

実施例 9 3

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2, 4-ジクロロベンズアミド ニトリフ

ルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 486 $[M+H]^+$

実施例 9 4

5 N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-ニトロベンズアミド ニトリフルオ
ロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 463 $[M+H]^+$

実施例 9 5

10 N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキ
サミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 462 $[M+H]^+$

実施例 9 6

15 N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-エチルベンズアミド ニトリフルオ
ロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

実施例 9 7

20 N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズア
ミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 502 $[M+H]^+$

実施例 9 8

25 N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}フラン-2-カルボキサミド ニトリフル
オロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 408 $[M+H]^+$

実施例 9 9

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア

ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-(1-ナフチル)アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 482 [M+H]⁺

実施例 100

- 5 N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-(ベンジルオキシ)ブタンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 490 [M+H]⁺

実施例 101

- 10 N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3-メチル-1H-インデン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 470 [M+H]⁺

実施例 102

- 15 N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-5-(4-ニトロフェニル)フラン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 529 [M+H]⁺

実施例 103

- 20 4-アセチル-N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 460 [M+H]⁺

実施例 104

- 25 (2E)-N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)アクリルアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 512 [M+H]⁺

実施例 105

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル}シクロヘプタンカルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 3 8 [M+H]⁺

5 実施例 1 0 6

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 6 9 [M+H]⁺

10 実施例 1 0 7

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル)-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 8 3 [M+H]⁺

15 実施例 1 0 8

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル)-4-tert-ブチルシクロヘキササンカルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 8 0 [M+H]⁺

20 実施例 1 0 9

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル)-4-ペンテンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 3 9 6 [M+H]⁺

25 実施例 1 1 0

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 6 6 [M+H]⁺

実施例 1 1 1

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

- 5 正イオン F A B - M S m/z : 4 5 8 $[M+H]^+$

実施例 1 1 2

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

- 10 正イオン F A B - M S m/z : 4 9 1 $[M+H]^+$

実施例 1 1 3

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド
ニトリフルオロ酢酸塩

- 15 正イオン F A B - M S m/z : 4 5 0 $[M+H]^+$

実施例 1 1 4

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-2-シクロヘキシルアセトアミド
ニトリフルオロ酢酸塩

- 20 正イオン F A B - M S m/z : 4 3 8 $[M+H]^+$

実施例 1 1 5

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-ビニルベンズアミド
ニトリフルオロ酢酸塩

- 25 正イオン F A B - M S m/z : 4 4 4 $[M+H]^+$

実施例 1 1 6

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-メチル-3-ペンテンアミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 410 $[M+H]^+$

実施例 117

6-(アセチルアミノ)-N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}ヘキサナムイド

5 ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 469 $[M+H]^+$

実施例 118

2-(3-アセチル-2,2-ジメチルシクロブチル)-N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-

10 2-イル}アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 480 $[M+H]^+$

実施例 119

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド

15 ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 496 $[M+H]^+$

実施例 120

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3-(フェニルスルホニル)プロパンア

20 ミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 510 $[M+H]^+$

実施例 121

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-N,N-ジメチルフェニルアラニンアミ

25 ド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 489 $[M+H]^+$

実施例 122

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-(アミノスルホニル)ベンズアミド

ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 497 $[M+H]^+$

実施例 1 2 3

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
 5 ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)-1-フェニルシクロペンタンカルボキ
 サミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 486 $[M+H]^+$

実施例 1 2 4

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
 10 ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)-4-[(ジ-n-プロピルアミノ)スルホニ
 ル]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 581 $[M+H]^+$

実施例 1 2 5

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
 15 ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキ
 サミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 471 $[M+H]^+$

実施例 1 2 6

4-(アセチルアミノ)-N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミ
 20 ノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]ベンズアミド
 ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 475 $[M+H]^+$

実施例 1 2 7

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア
 25 ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド ニ
 トリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 408 $[M+H]^+$

実施例 1 2 8

N-[4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)ア

ミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3-オキソインダン-1-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 472 [M+H]⁺

実施例 130

- 5 N-[4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-(3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 514 [M+H]⁺

実施例 131

- 10 N-[4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-2-(メチルチオ)ニコチンアミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 465 [M+H]⁺

実施例 132

- 15 N-[4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-フェノキシベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 510 [M+H]⁺

実施例 133

- 20 N-[4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]キノリン-6-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 469 [M+H]⁺

実施例 134

- 25 N-[4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-n-ペンチルベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 488 [M+H]⁺

実施例 135

4-[(4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)アミノ)カルボニル]安息香酸 メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 476 [M+H]⁺

5 実施例 136

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-[(3-クロロ-4-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イル)オキシ]アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 564 [M+H]⁺

10 実施例 137

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-(6-オキソ-7,8-ジヒドロ-6H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]クロメン-8-イル)アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 546 [M+H]⁺

15 実施例 138

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}ニコチンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 419 [M+H]⁺

20 実施例 139

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-(ピリミジン-2-イルチオ)アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 466 [M+H]⁺

25 実施例 140

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 424 [M+H]⁺

実施例 1 4 1

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロパンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z: 515 [M+H]⁺

実施例 1 4 2

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-5-n-ブチルピリジン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z: 475 [M+H]⁺

実施例 1 4 3

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2, 2-ジメチル-5-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

15 正イオン FAB-MS m/z: 454 [M+H]⁺

実施例 1 4 4

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

20 正イオン FAB-MS m/z: 412 [M+H]⁺

実施例 1 4 5

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-フェニルプロパンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

25 正イオン FAB-MS m/z: 446 [M+H]⁺

実施例 1 4 6

N-{4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-2-(フェニルチオ)アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 464 $[M+H]^+$

実施例 147

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-(4-メトキシフェニル)ブタンアミ
5 ド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 490 $[M+H]^+$

実施例 148

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-5-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフ
10 ラン-7-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 538 $[M+H]^+$

実施例 149

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-3-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-カ
15 ルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 508 $[M+H]^+$

実施例 150

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-4-(メチルチオ)ベンズアミド ニトリ
20 フルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 464 $[M+H]^+$

実施例 151

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]ビスクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエ
25 ン-7-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 444 $[M+H]^+$

実施例 152

1-アセチル-N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサ

ミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 6 7 [M+H]⁺

実施例 1 5 3

5 (2R)-N-{4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-3, 3, 3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニルプロパンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 5 3 0 [M+H]⁺

実施例 1 5 4

10 (1R, 4S)-3-[(4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)アミノ)カルボニル]ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボン酸 メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 9 2 [M+H]⁺

実施例 1 5 5

15 N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 5 2 0 [M+H]⁺

実施例 1 5 6

20 N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 3 7 [M+H]⁺

実施例 1 5 7

25 N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-5-ニトロフラン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 5 3 [M+H]⁺

実施例 1 5 8

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-6-メトキシ-2-ナフトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 498 $[M+H]^+$

5 実施例 159

N-[4-[(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-6-ブロモ-2-ナフトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 546 $[M+H]^+$

10 実施例 160

4-[(2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-N-(4-エチルフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

15 実施例 161

4-[(2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-N-シクロヘプチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 438 $[M+H]^+$

20 実施例 162

4-[(2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-N-(4-メトキシベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 462 $[M+H]^+$

25 実施例 163

4-[(2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-N-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 458 $[M+H]^+$

実施例 1 6 4

4-[(2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-キノリン-6-イルキナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

5 正イオン F A B - M S m/z : 4 6 9 $[M+H]^+$

実施例 1 6 5

4-[(2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-(4-クロロフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

10 正イオン F A B - M S m/z : 4 5 2 $[M+H]^+$

実施例 1 6 6

4-[(2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

15 正イオン F A B - M S m/z : 4 7 6 $[M+H]^+$

実施例 1 6 7

4-[(2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-(3-フェニルプロピル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

20 正イオン F A B - M S m/z : 4 6 0 $[M+H]^+$

実施例 1 6 8

4-[(2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-(2-チオフェン-2-イルエチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

25 正イオン F A B - M S m/z : 4 5 2 $[M+H]^+$

実施例 1 6 9

4-[(2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-[(6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 478 [M+H]⁺

実施例 170

4-[(2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]キナゾリン-2-カルボキサミド

5 ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 500 [M+H]⁺

実施例 171

4-[(2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-(2,2-ジフェニルエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオ

10 ロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 522 [M+H]⁺

実施例 172

4-[(1RS,2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

15 ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 492 [M+H]⁺

実施例 173

N-[(1RS,2SR)-2-([6-メチル-2-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル]グアニジン 三トリフルオ

20 ロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 487 [M+H]⁺

実施例 174

4-[(1RS,2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N,6-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-2-カルボ

25キサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 453 [M+H]⁺

実施例 175

N-[(1RS,2SR)-2-([6-メチル-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)キナゾリン-4-イル]アミノ)シクロヘキシル]グアニジン ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 1 2 [M+H]⁺

実施例 1 7 6

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-1-ナフチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオ

5 ロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 6 8 [M+H]⁺

実施例 1 7 7

N-1-アダマンチル-4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフ

10 ルオ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 6 [M+H]⁺

実施例 1 7 8

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル-6-メチルキナゾリン-

15 2-カルボキサミド ニトリフルオ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 6 [M+H]⁺

実施例 1 7 9

N-[(1RS, 2SR)-2-(2-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニル]-6-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル]グアニジン 三トリフル

20 オ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 5 0 1 [M+H]⁺

実施例 1 8 0

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキ

25 サミド 三トリフルオ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 5 1 5 [M+H]⁺

実施例 1 8 1

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(シクロヘキシルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 3 8 [M+H]⁺

実施例 1 8 2

5 N-((1RS, 2SR)-2-{[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルカルボ
ニル)-6-メチルキナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)グアニジン
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 5 8 [M+H]⁺

実施例 1 8 3

10 4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ]-6-メチル-N-ネオペンチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフル
オロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 1 2 [M+H]⁺

実施例 1 8 4

15 N-((1RS, 2SR)-2-{[2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルカルボニル)-
6-メチルキナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)グアニジン ニトリ
フルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 4 4 [M+H]⁺

実施例 1 8 5

20 4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ]-N-シクロプロピル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフ
ルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 3 8 2 [M+H]⁺

実施例 1 8 6

25 4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ]-N-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサ
ミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 5 [M+H]⁺

実施例 1 8 7

4-(((1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ

ノ]-N-[2-(ベンジルチオ)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 492 [M+H]⁺

実施例 188

- 5 4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 451 [M+H]⁺

実施例 189

- 10 4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1, 2-ジフェニルエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 522 [M+H]⁺

実施例 190

- 15 N-((1RS, 2SR)-2-([6-メチル-2-(デカヒドロキノリン-1-イルカルボニル)キナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)グアニジン ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 464 [M+H]⁺

実施例 191

- 20 4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1-ナフチルメチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 482 [M+H]⁺

実施例 192

- 25 N-((1RS, 2SR)-2-([6-メチル-2-(1, 3-チアゾリジン-3-イルカルボニル)キナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)グアニジン ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 414 [M+H]⁺

実施例 193

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
三トリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z: 468 [M+H]⁺

5 実施例 194

N-(((1RS, 2SR)-2-[(2-[[4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ}シクロヘキシル)グアニジン 三トリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z: 545 [M+H]⁺

10 実施例 195

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z: 506 [M+H]⁺

15 実施例 196

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロピル]キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z: 481 [M+H]⁺

20 実施例 197

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z: 447 [M+H]⁺

25 実施例 198

N-(((1RS, 2SR)-2-[[6-メチル-2-([4-[(2E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)キナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)グアニジン 三トリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z: 527 [M+H]⁺

実施例 199

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3-[メチル(フェニル)アミノ]プロピル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

- 5 正イオン FAB-MS m/z : 489 $[M+H]^+$

実施例 200

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-メトキシフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 10 正イオン FAB-MS m/z : 448 $[M+H]^+$

実施例 201

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

- 15 正イオン FAB-MS m/z : 419 $[M+H]^+$

実施例 202

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

- 20 正イオン FAB-MS m/z : 455 $[M+H]^+$

実施例 203

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 25 正イオン FAB-MS m/z : 458 $[M+H]^+$

実施例 204

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3-フェノキシフェニル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 510 $[M+H]^+$

実施例 205

N-((1RS, 2SR)-2-[[2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-6-メチル
キナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)グアニジン トリフルオロ

5 酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 493 $[M+H]^+$

実施例 206

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ]-N-シクロヘキシル-N,6-ジメチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニト

10 リフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 438 $[M+H]^+$

実施例 207

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ]-6-メチル-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)キナゾリン-2-カル

15 ボキサミド トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 426 $[M+H]^+$

実施例 208

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ]-N-(6-エトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-6-メチルキナゾリン-

20 2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 519 $[M+H]^+$

実施例 209

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ]-6-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)キナゾリン-2-カルボキサミド

25 トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 433 $[M+H]^+$

実施例 210

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ]-N-(3-メトキシベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニ

トリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 462 $[M+H]^+$

実施例 211

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミ
5 ノ]-6-メチル-N-(2-フェニルエチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニト
リフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

実施例 212

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミ
10 ノ]-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-6-メチルキナゾリン-2-カ
ルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 450 $[M+H]^+$

実施例 213

N-((1RS, 2SR)-2-((2-([4-(4-メトキシフェニル)-3-メチルピペラジン-1-
15 イル]カルボニル)-6-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)
グアニジン 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 531 $[M+H]^+$

実施例 214

N-((1RS, 2SR)-2-((6-メチル-2-((4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イ
20 ル)カルボニル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)グアニジン
三トリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 489 $[M+H]^+$

実施例 215

N-((1RS, 2SR)-2-((2-([2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]カルボ
25 ニル)-6-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)グアニジン
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 440 $[M+H]^+$

実施例 216

N-((1RS, 2SR)-2-((6-メチル-2-((4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イ

ル)カルボニル]キナゾリン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]グアニジン
三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 8 8 $[M+H]^+$

実施例 2 1 7

- 5 4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)キナゾリン-2-カルボキサミド
三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 3 3 $[M+H]^+$

実施例 2 1 8

- 10 4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)キナゾリン-2-カルボキサミド
三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 3 3 $[M+H]^+$

実施例 2 1 9

- 15 4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-N-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
二トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 6 $[M+H]^+$

実施例 2 2 0

- 20 4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-ベンジルフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
二トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 5 0 8 $[M+H]^+$

実施例 2 2 1

- 25 N-((1RS, 2SR)-2-([6-メチル-2-(デカヒドロキノリン-1-イルカルボニル)キナゾリン-4-イル]アミノ)シクロヘキシル)グアニジン
二トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 6 4 $[M+H]^+$

実施例 2 2 2

1-({4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}カルボニル)-N,N-ジエチルピペリジン-3-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 509 $[M+H]^+$

5 実施例 2 2 3

4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 476 $[M+H]^+$

10 実施例 2 2 4

4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 475 $[M+H]^+$

15 実施例 2 2 5

N-[(1RS, 2SR)-2-({6-メチル-2-[(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)カルボニル]キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル]グアニジン ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 556 $[M+H]^+$

20 実施例 2 2 6

4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 422 $[M+H]^+$

25 実施例 2 2 7

4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 522 $[M+H]^+$

実施例 2 2 8

4-(((4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)アミノ)メチル)安息香酸 メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

- 5 正イオン F A B - M S m/z : 4 9 0 $[M+H]^+$

実施例 2 2 9

N-[(1RS, 2SR)-2-((6-メチル-2-[(4-(ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル]グアニジン
三トリフルオロ酢酸塩

- 10 正イオン F A B - M S m/z : 4 8 9 $[M+H]^+$

実施例 2 3 0

N-[(1RS, 2SR)-2-((6-メチル-2-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル]グアニジン
三トリフルオロ酢酸塩

- 15 正イオン F A B - M S m/z : 4 8 8 $[M+H]^+$

実施例 2 3 1

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

- 20 正イオン F A B - M S m/z : 5 0 1 $[M+H]^+$

実施例 2 3 2

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 25 正イオン F A B - M S m/z : 4 5 8 $[M+H]^+$

実施例 2 3 3

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 464 $[M+H]^+$

実施例 234

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)エチル]-6-メチルキナゾリン-

5 2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 529 $[M+H]^+$

実施例 235

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボ

10キサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 485 $[M+H]^+$

実施例 236

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1-フェニルエチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニト

15リフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

実施例 237

(2R)-[({4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル}カルボニル)アミノ]フェニル酢

20酸 メチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 490 $[M+H]^+$

実施例 238

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-6-メチルキナゾリン-2-カル

25ボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 490 $[M+H]^+$

実施例 239

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-クロロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニト

リフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 466 [M+H]⁺

実施例 240

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
5 ノ)-N-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 468 [M+H]⁺

実施例 241

10 N-[(1RS, 2SR)-2-([6-メチル-2-[(4-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリ
ジン-1-イル)カルボニル]キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル]グ
アニジン ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 484 [M+H]⁺

実施例 242

15 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ)-N-(4-フルオロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニ
トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 450 [M+H]⁺

実施例 243

20 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ)-N-[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]-6-メチルキナゾリン-2-カル
ボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 501 [M+H]⁺

実施例 244

25 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
ノ)-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-N, 6-ジメチルキナゾリン-2-カル
ボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 515 [M+H]⁺

実施例 245

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ

ノ]-N-{2-[(2-フリルメチル)チオ]エチル}-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 482 [M+H]⁺

実施例 246

- 5 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 448 [M+H]⁺

実施例 247

- 10 1-([4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 482 [M+H]⁺

実施例 248

- 15 1-([4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 453 [M+H]⁺

実施例 249

- 20 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 472 [M+H]⁺

実施例 250

- 25 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 426 [M+H]⁺

実施例 251

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 500 $[M+H]^+$

5 実施例 252

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 516 $[M+H]^+$

10 実施例 253

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 453 $[M+H]^+$

15 実施例 254

N-[1-(1-アダマンチル)エチル]-4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 504 $[M+H]^+$

20 実施例 255

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[4-(アミノメチル)ベンジル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 461 $[M+H]^+$

25 実施例 256

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-クロロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 466 $[M+H]^+$

実施例 2 5 7

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-(4-クロロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 5 正イオン F A B - M S m/z : 4 6 6 $[M+H]^+$

実施例 2 5 8

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 10 正イオン F A B - M S m/z : 4 6 0 $[M+H]^+$

実施例 2 5 9

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 15 正イオン F A B - M S m/z : 4 4 7 $[M+H]^+$

実施例 2 6 0

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(((2S)-1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 20 正イオン F A B - M S m/z : 4 5 3 $[M+H]^+$

実施例 2 6 1

N-[1-((4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 25 正イオン F A B - M S m/z : 4 5 3 $[M+H]^+$

実施例 2 6 2

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 450 $[M+H]^+$

実施例 263

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-フルオロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

5 トリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 450 $[M+H]^+$

実施例 264

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-メチルキナゾリン

10 -2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 518 $[M+H]^+$

実施例 265

N-[(1RS, 2SR)-2-({2-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]-6-メチルキナゾリン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]グアニジン

15 オロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 500 $[M+H]^+$

実施例 266

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-N-{2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}-6-メチルキナゾリン

20 -2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 525 $[M+H]^+$

実施例 267

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-6-メチルキナゾリン

25 -2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 490 $[M+H]^+$

実施例 268

N-[(1RS, 2SR)-2-({2-[(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)カルボニル]-6-メチルキナゾリン-4-イル}アミノ)シクロヘキ

シル]グアニジン ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 518 [M+H]⁺

実施例 269

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミ
5 ノ]-6-メチル-N-[(1R)-1-フェニルエチル]キナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 446 [M+H]⁺

実施例 270

N-[(1S, 6R)-6-(アミノカルボニル)-3-シクロヘキセン-1-イル]-4-
10 [(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミ
ノ]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 465 [M+H]⁺

実施例 271

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミ
15 ノ]-6-メチル-N-(3-メチルベンジル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニト
リフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 446 [M+H]⁺

実施例 272

N-[(1RS, 2SR)-2-({2-[(2, 5-ジメチル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)
20 カルボニル]-6-メチルキナゾリン-4-イル}アミノ)シクロヘキシル]グアニ
ジン ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 422 [M+H]⁺

実施例 273

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミ
25 ノ]-6-メチル-N-(2-フェニルプロピル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニ
トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 460 [M+H]⁺

実施例 274

4-(((1RS, 2SR)-2-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)シクロヘキシル)アミ

ノ]-N, 6-ジメチル-N-(2-フェニルエチル)キナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 460 $[M+H]^+$

実施例 275

- 5 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(2, 5-ジメトキシフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 506 $[M+H]^+$

実施例 276

- 10 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-N, 6-ジメチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 520 $[M+H]^+$

実施例 277

- 15 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-[ベンジル(メチル)アミノ]エチル]-N, 6-ジメチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 503 $[M+H]^+$

実施例 278

- 20 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 438 $[M+H]^+$

実施例 279

- 25 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 474 $[M+H]^+$

実施例 280

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 506 [M+H]⁺

5 実施例 281

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[2-(4-メチルフェニル)エチル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 460 [M+H]⁺

10 実施例 282

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 480 [M+H]⁺

15 実施例 283

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1, 1-ジエチル-2-プロピニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 436 [M+H]⁺

20 実施例 284

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[(1RS, 2SR)-2-フェニルシクロプロピル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 458 [M+H]⁺

25 実施例 285

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-メチルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 412 [M+H]⁺

実施例 286

N-({4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}カルボニル)-ベータ-アラニン エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

- 5 正イオン FAB-MS m/z: 442 [M+H]⁺

実施例 287

N-({4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}カルボニル)-L-フェニルアラニン ニトリフルオロ酢酸塩

- 10 正イオン FAB-MS m/z: 490 [M+H]⁺

実施例 288

4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-(2-メチルシクロヘキシル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 15 正イオン FAB-MS m/z: 438 [M+H]⁺

実施例 289

4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 20 正イオン FAB-MS m/z: 469 [M+H]⁺

実施例 290

4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-[5-(エチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

- 25 正イオン FAB-MS m/z: 486 [M+H]⁺

実施例 291

4-[(1RS, 2SR)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-N-(3-n-ブトキシプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 4 5 6 $[M+H]^+$

実施例 2 9 2

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-エトキシエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

5

正イオン F A B - M S m/z : 4 1 4 $[M+H]^+$

実施例 2 9 3

N-((1RS, 2SR)-2-[(6-メチル-2-[(1S, 5R)-1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-イル)カルボニル]キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル}グアニジン ニトリフルオロ酢酸塩

10

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 8 $[M+H]^+$

実施例 2 9 4

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

15

正イオン F A B - M S m/z : 4 7 8 $[M+H]^+$

実施例 2 9 5

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(エチルチオ)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

20

正イオン F A B - M S m/z : 4 3 0 $[M+H]^+$

実施例 2 9 6

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-ベンズヒドリル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

25

正イオン F A B - M S m/z : 5 0 8 $[M+H]^+$

実施例 2 9 7

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

サミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 436 $[M+H]^+$

実施例 298

(1R,2R)-2-[(4-[(1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロ
5 ヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)アミノ]シク
ロヘキサンカルボン酸 エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 496 $[M+H]^+$

実施例 299

4-[(1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミ
10 ノ]-N-(1-エチニルシクロヘキシル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミ
ド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 448 $[M+H]^+$

実施例 300

4-[(1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミ
15 ノ]-N-(1-エチルプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニト
リフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 412 $[M+H]^+$

実施例 301

4-[(1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミ
20 ノ]-6-メチル-N-[2-(2-フェノキシフェニル)エチル]キナゾリン-2-カルボ
キサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 538 $[M+H]^+$

実施例 302

4-[(1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミ
25 ノ]-N-[2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カル
ボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 522 $[M+H]^+$

実施例 303

N-[(4-[(1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)

アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}カルボニル)イソロイシン メチル
エステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 470 $[M+H]^+$

実施例 304

- 5 4-(((1RS, 2SR)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 464 $[M+H]^+$

実施例 305

- 10 4-(((1RS, 2SR)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[1-(2-ナフチル)エチル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 496 $[M+H]^+$

実施例 306

- 15 N-((4-(((1RS, 2SR)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル}カルボニル)ロイシン エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 484 $[M+H]^+$

実施例 307

- 20 {2-[[4-(((1RS, 2SR)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル}カルボニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル}酢酸 エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 511 $[M+H]^+$

実施例 308

- 25 4-(((1RS, 2SR)-2-{{アミノ(イミノ)メチル}アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(4-フェニルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 474 $[M+H]^+$

実施例 309

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1, 3-ジメチルブチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 426 $[M+H]^+$

5 実施例 310

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 426 $[M+H]^+$

10 実施例 311

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 454 $[M+H]^+$

15 実施例 312

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 466 $[M+H]^+$

20 実施例 313

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2, 3-ジメチルシクロヘキシル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 452 $[M+H]^+$

25 実施例 314

N-((4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 504 $[M+H]^+$

実施例 3 1 5

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-n-プロピルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z: 384 [M+H]⁺

実施例 3 1 6

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-イソプロピル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z: 384 [M+H]⁺

実施例 3 1 7

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-エチルヘキシル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

15 正イオン FAB-MS m/z: 454 [M+H]⁺

実施例 3 1 8

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3,3-ジメチルブチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

20 正イオン FAB-MS m/z: 426 [M+H]⁺

実施例 3 1 9

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチルエチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

25 正イオン FAB-MS m/z: 492 [M+H]⁺

実施例 3 2 0

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(5-ニトロ-1,3-チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 470 $[M+H]^+$

実施例 3 2 1

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-メチルキナゾリン-2-

5 カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 568 $[M+H]^+$

実施例 3 2 2

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1, 5-ジメチルヘキシル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

10 ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 454 $[M+H]^+$

実施例 3 2 3

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1-メチルヘプチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニト

15 リフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 454 $[M+H]^+$

実施例 3 2 4

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1-メチルヘキシル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニト

20 リフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 440 $[M+H]^+$

実施例 3 2 5

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1-プロピルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニト

25 リフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 440 $[M+H]^+$

実施例 3 2 6

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-ブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢

酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 398 $[M+H]^+$

実施例 3 2 7

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 514 $[M+H]^+$

実施例 3 2 8

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[2-(2-メチルフェニル)エチル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 460 $[M+H]^+$

実施例 3 2 9

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3-(モルホリン-4-イル)プロピル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 469 $[M+H]^+$

実施例 3 3 0

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 530 $[M+H]^+$

実施例 3 3 1

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(4-メチルベンジル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

実施例 3 3 2

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)

ノ]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 500 $[M+H]^+$

実施例 3 3 3

- 5 4-(((1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[(1S)-1-(4-メチルフェニル)エチル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 460 $[M+H]^+$

実施例 3 3 4

- 10 4-(((1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-メチルベンジル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

実施例 3 3 5

- 15 4-(((1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 449 $[M+H]^+$

実施例 3 3 6

- 20 4-(((1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-2-プロピニルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 380 $[M+H]^+$

実施例 3 3 7

- 25 4-(((1RS,2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 468 $[M+H]^+$

実施例 3 3 8

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 482 [M+H]⁺

5 実施例 3 3 9

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 424 [M+H]⁺

10 実施例 3 4 0

N-({4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-イル}カルボニル)グリシン エチルエステル ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 428 [M+H]⁺

15 実施例 3 4 1

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 478 [M+H]⁺

20 実施例 3 4 2

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-イソプロポキシエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 428 [M+H]⁺

25 実施例 3 4 3

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-n-ブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 398 [M+H]⁺

実施例 3 4 4

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 460 $[M+H]^+$

5 実施例 345

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-メトキシフェニル)-8-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 448 $[M+H]^+$

10 実施例 346

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-メトキシプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 414 $[M+H]^+$

15 実施例 347

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 468 $[M+H]^+$

20 実施例 348

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 454 $[M+H]^+$

25 実施例 349

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 474 $[M+H]^+$

実施例 3 5 0

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N,N,6-トリメチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 370 $[M+H]^+$

5 実施例 3 5 1

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1,1-ジメチルプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 412 $[M+H]^+$

10 実施例 3 5 2

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 476 $[M+H]^+$

15 実施例 3 5 3

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 447 $[M+H]^+$

20 実施例 3 5 4

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 455 $[M+H]^+$

25 実施例 3 5 5

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-n-ペンチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 412 $[M+H]^+$

実施例 3 5 6

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-n-ヘキシル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 426 $[M+H]^+$

実施例 357

5 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-シクロペンチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 410 $[M+H]^+$

実施例 358

10 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3-メチルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 412 $[M+H]^+$

実施例 359

15 4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[3-(メチルチオ)プロピル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 430 $[M+H]^+$

実施例 360

20 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 439 $[M+H]^+$

実施例 361

25 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[2-(2-チエニル)エチル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 452 $[M+H]^+$

実施例 362

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-

ノ]-N-[(1S, 2S)-2-メトキシシクロヘキシル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 454 [M+H]⁺

実施例 3 6 3

5 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[(1R, 2R)-2-メトキシシクロヘキシル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 454 [M+H]⁺

実施例 3 6 4

10 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-シクロヘプチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 438 [M+H]⁺

実施例 3 6 5

15 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-エチルブチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 426 [M+H]⁺

実施例 3 6 6

20 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-キノリン-6-イルキナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 469 [M+H]⁺

実施例 3 6 7

25 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 472 [M+H]⁺

実施例 3 6 8

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-(シクロヘキシルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 438 [M+H]⁺

実施例 369

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
5 ノ]-6-メチル-N-[(2S)-2-メチルブチル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二
塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 412 [M+H]⁺

実施例 370

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
10 ノ)-N-(2-シクロヘキシルエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 452 [M+H]⁺

実施例 371

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
15 ノ]-6-メチル-N-(1-n-プロピルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二
塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 440 [M+H]⁺

実施例 372

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
20 ノ)-N-(2-エトキシエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩
酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 414 [M+H]⁺

実施例 373

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ
25 ノ)-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキ
サミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 476 [M+H]⁺

実施例 374

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミ

ノ]-6-メチル-N-[(1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)メチル]キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 502 $[M+H]^+$

実施例 375

- 5 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 467 $[M+H]^+$

実施例 376

- 10 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

正イオン FAB-MS m/z : 465 $[M+H]^+$

実施例 377

- 15 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 454 $[M+H]^+$

実施例 378

- 20 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 458 $[M+H]^+$

実施例 379

- 25 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 516 $[M+H]^+$

実施例 380

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-エトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 456 [M+H]⁺

5 実施例 381

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[2-(3-チエニル)エチル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 452 [M+H]⁺

10 実施例 382

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-n-プロピルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 384 [M+H]⁺

実施例 383

15 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

工程 1

4-(((1S, 2R)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)[(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

20 4-(((1S, 2R)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)[(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-6-メチルキナゾリン-2-カルボン酸 400 mg、イソブチルアミン 0.15 ml、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 285

25 mg 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 200 mg の N, N'-ジメチルホルムアミド 7 ml 溶液にトリエチルアミン 0.41 ml を加え室温にて 24 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム)

にて精製して目的化合物 242 mg を白色粉末として得た。

工程 2

4-[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

- 5 4-[(1S, 2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ[(tert-ブトキシカルボニル)イミノ]メチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 242 mg の塩化メチレン 6 ml にトリフルオロ酢酸 6 ml を加え、室温にて 15 時間反応した。濃縮後、残渣をフジシリシア NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 5 : 1) にて精製し、得られた白色粉末 (160 mg) として得た。得られた粉末を酢酸エチル 2 ml に懸濁し 4N-塩化水素酢酸エチル溶液 5 ml を加え、1 時間攪拌した。析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して目的化合物 151 mg を白色粉末として得た。
- 10 元素分析値 ($C_{21}H_{31}N_7O \cdot 2HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

15 計算値 (%) C: 53.21 H: 7.10 N: 20.68

実測値 (%) C: 53.02 H: 6.99 N: 20.97

正イオン FAB-MS m/z : 398 $[M+H]^+$

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +18.18$ ($c = 0.5$ メタノール)

実施例 1、2 又は 383 と同様にして以下の化合物を得た。

20 実施例 384

4-[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-[2-(メチルチオ)エチル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 416 $[M+H]^+$

25 実施例 385

4-[(1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ]-N-(シクロプロピルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 396 $[M+H]^+$

実施例 386

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-(2-プロピル-1-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

- 5 正イオン FAB-MS m/z : 380 $[M+H]^+$

実施例 387

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

- 10 正イオン FAB-MS m/z : 447 $[M+H]^+$

実施例 388

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-イソプロピル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 384 $[M+H]^+$

- 15 実施例 389

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 464 $[M+H]^+$

- 20 実施例 390

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3-ピリジン-3-イルプロピル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 461 $[M+H]^+$

- 25 実施例 391

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-シクロプロピルエチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

正イオン FAB-MS m/z : 410 $[M+H]^+$

実施例 392

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 500 $[M+H]^+$

5 実施例 393

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-クロロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 466 $[M+H]^+$

10 実施例 394

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-n-ブチル-N,6-ジメチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 412 $[M+H]^+$

実施例 395

15 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(シクロブチルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 410 $[M+H]^+$

実施例 396

20 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-n-ブトキシプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 456 $[M+H]^+$

実施例 397

25 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-フルオロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 450 $[M+H]^+$

実施例 398

N-((1R, 2S)-2-[(2-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルキナゾリン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル)グアニジン二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 440 $[M+H]^+$

5 実施例 399

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]メチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 440 $[M+H]^+$

10 実施例 400

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[(1-メチルシクロヘキシル)メチル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 452 $[M+H]^+$

15 実施例 401

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 568 $[M+H]^+$

20 実施例 402

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]キナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 500 $[M+H]^+$

25 実施例 403

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ]シクロヘキシル)アミノ)-N-シクロオチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 452 $[M+H]^+$

実施例 4 0 4

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-{2-[エチル(3-メチルフェニル)アミノ]エチル}-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z : 503 $[M+H]^+$

実施例 4 0 5

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z : 447 $[M+H]^+$

実施例 4 0 6

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-シクロペンチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

15 正イオン FAB-MS m/z : 410 $[M+H]^+$

実施例 4 0 7

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2,4-ジクロロベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

20 正イオン FAB-MS m/z : 500 $[M+H]^+$

実施例 4 0 8

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-フリルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

25 正イオン FAB-MS m/z : 422 $[M+H]^+$

実施例 4 0 9

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(4-メチルシクロヘキシル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 438 $[M+H]^+$

実施例 4 1 0

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオ

5 ロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 398 $[M+H]^+$

実施例 4 1 1

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-[3-(メチルチオ)プロピル]キナゾリン-2-カルボキサミド

10 ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 430 $[M+H]^+$

実施例 4 1 2

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3-メチルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリ

15 フルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 412 $[M+H]^+$

実施例 4 1 3

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1,1-ジメチルプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

20 ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 412 $[M+H]^+$

実施例 4 1 4

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-n-オクチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオ

25 ロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 454 $[M+H]^+$

実施例 4 1 5

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-ブロモベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニト

リフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 510 [M+H]⁺

実施例 4 1 6

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[1-(メトキシメチル)プロピル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 428 [M+H]⁺

実施例 4 1 7

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3-n-ブトキシプロピル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 456 [M+H]⁺

実施例 4 1 8

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-メトキシベンジル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 462 [M+H]⁺

実施例 4 1 9

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(1-シクロヘキセン-1-イル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 450 [M+H]⁺

実施例 4 2 0

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 472 [M+H]⁺

実施例 4 2 1

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)

ノ]-6-メチル-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 447 [M+H]⁺

実施例 4 2 2

- 5 4-([(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 448 [M+H]⁺

実施例 4 2 3

- 10 N-([4-([(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)-4-クロロフェニルアラニン エチルエステル 二トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 552 [M+H]⁺

実施例 4 2 4

- 15 N-([4-([(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)チロシン メチルエステル 二トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 520 [M+H]⁺

実施例 4 2 5

- 20 N-([4-([(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)バリン ベンジルエステル 二トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 532 [M+H]⁺

実施例 4 2 6

- 25 N-([4-([(1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)-S-ベンジルシステイン ベンジルエステル 二トリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 626 [M+H]⁺

実施例 4 2 7

N-([4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)セリン メチルエステル
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 444 [M+H]⁺

5 実施例 428

N-([4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル)カルボニル)ヒスチジン メチルエステル
三トリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 494 [M+H]⁺

10 実施例 429

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[(2E)-3, 7-ジメチルオクタ-2, 6-ジエン-1-イル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 478 [M+H]⁺

15 実施例 430

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)キナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 426 [M+H]⁺

20 実施例 431

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 514 [M+H]⁺

25 実施例 432

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド
三トリフルオロ酢酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 413 [M+H]⁺

実施例 4 3 3

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-n-ペンチルキナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

5 正イオン FAB-MS m/z : 412 [M+H]⁺

実施例 4 3 4

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)キナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

10 正イオン FAB-MS m/z : 439 [M+H]⁺

実施例 4 3 5

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩

15 正イオン FAB-MS m/z : 427 [M+H]⁺

実施例 4 3 6

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(2-フェノキシエチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

20 正イオン FAB-MS m/z : 462 [M+H]⁺

実施例 4 3 7

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(3-n-プロピルオキシプロピル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

25 正イオン FAB-MS m/z : 442 [M+H]⁺

実施例 4 3 8

4-(((1RS, 2SR)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-(1-メチルブチル)キナゾリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 412 $[M+H]^+$

実施例 439

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-[[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル]-6-メチルキナゾリン

5 ン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 482 $[M+H]^+$

実施例 440

4-(((1R, 2S)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

10 正イオン F A B - M S m/z : 398 $[M+H]^+$

実施例 441

4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(シクロペンチルメチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド

二塩酸塩

15 正イオン F A B - M S m/z : 424 $[M+H]^+$

実施例 442

4-[(2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}フェニル)アミノ]-N-(4-メトキシフェニル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 442 $[M+H]^+$

20

試験例 1 ノシセプチン受容体結合実験

ヒトノシセプチン受容体発現細胞より得た細胞膜懸濁液をトリス緩衝液 [50mM Tris-HCl (pH 7.8)、5mM $MgCl_2$, 1mM EGTA [Ethylene Glycol Bis(β -aminoethylether)-N, N, N', N'-tetraacetic Acid]、0.1% BSA (Bovine Serum Albumin)]にて、膜タンパク量が 5~10 $\mu g/ml$ になるように調製した。これに [3H]ノシセプチン (トリス緩衝液で終濃度 0.08nM に希釈)、及び被験物質を混合し、25℃で 60 分インキュベートした。セルハーベスター及び洗浄液 [50mM Tris-HCl (pH 7.8)、4℃]を用いて、0.3% PEI (polyethylenimine) で前処理した GF/B フィルター上に膜を回収し、さら

- に3回洗浄した。フィルターをバイアルに移し、シンチレーターを添加し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射活性を測定した。なお、非特異的結合は $10\mu\text{M}$ ノシセプチン存在下での結合とし、全結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。また、被験物質存在下の結合阻害率から IC_{50} 値を求め、これと $[^3\text{H}]$ ノシセプチンの K_d 値から被験物質の K_i 値を算出した。結果を表1に示す。

表 1

被験化合物 (実施例 No.)	ノシセプチン受容体親和性 K_i 値 (μM)
1	0.00015
3	0.00014
6	0.00067
7	0.00065
1 2	0.00057

試験例 2 μ オピオイド受容体結合実験

- ラット μ オピオイド受容体発現細胞膜標品をトリス緩衝液 [50mM Tris-HCl (pH 7.8)、 5mM MgCl_2 、 1mM EGTA、 0.1% BSA] にて、膜タンパク量が $8.5\mu\text{g/ml}$ になるように調製した。これに $[^3\text{H}]$ ジブレノルフィン (トリス緩衝液で終濃度 0.5nM に希釈)、及び被験物質を混合し、 25°C で 60 分インキュベートした。セルハーベスター及び洗浄液 [50mM Tris-HCl (pH 7.8), 4°C] を用いて、 0.3% PEI で前処理した GF/B フィルター上に膜を回収し、さらに3回洗浄した。フィルターをバイアルに移し、シンチレーターを添加し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射活性を測定した。なお、非特異的結合は $100\mu\text{M}$ ナロキソン存在下での結合とし、全結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。また、被験物質存在下の結合阻害率から IC_{50} 値を求め、これと $[^3\text{H}]$ ジブレノルフィンの K_d 値から被験物質の K_i 値を算出した。結果を表2に示す。

表 2

被験化合物 (実施例 No.)	μ 受容体親和性 Ki 値 (μ M)
1	0.18
3	0.26
6	0.55
7	0.57
12	0.68

表 1、表 2 から明らかなように本発明化合物は、ノシセプチン受容体に対して選択的な結合作用を有することが明らかである。

5 試験例 3 セロトニン誘発マウス眼掻き行動に対する作用

4-6 週齢雄性 ICR マウスの右目に 1% セロトニン塩酸塩（以下セロトニンと称す）10 μ l を点眼し、セロトニン点眼によって誘発される点眼側の目付近に対する掻き行動の回数を 10 分間測定した。

被験化合物として、実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 6、実施例 12、実施例 29、実施例 52、実施例 364、実施例 381 及び実施例 383 の本発明化合物を用いた。被験化合物は、セロトニン点眼 5 分前に 10 μ l を点眼した。対照群として被験化合物の溶媒である蒸留水を 10 μ l 点眼した。

結果を表 3 に示す。

15 表 3

被験化合物	平均掻き行動回数	標準誤差	試験動物数 (n=)
対照群	26.57	4.06	7
実施例 1 0.5%	9.57	2.57	7
実施例 2 0.5%	7.25	2.24	8
実施例 3 0.5%	2.33	0.84	6
実施例 6 0.5%	2.38	0.68	8
実施例 12 0.5%	8.17	3.08	6
実施例 29 0.5%	1.67	0.92	6
実施例 52 0.5%	4.50	1.34	6
実施例 364 0.5%	5.17	1.60	6
実施例 381 0.5%	5.00	1.71	6
実施例 383 0.5%	2.33	1.28	6

被験化合物は、セロトニン点眼によって誘発された眼の掻き行動を有意に強く抑制した。このことから、本発明化合物は、点眼剤若しくは眼軟膏剤として用いることにより眼の痒みに有効である。

5

試験例 4 皮膚角層バリア破壊マウス自発的掻き行動に対する作用

5 週齢雄性 ICR マウスの頸背部をエーテル麻酔下にて剃毛し、剃毛部位にアセトン・エーテルの 1 : 1 混液を適用した後、蒸留水を適用する処理を 1 日 2 回の頻度で連日 (10 日間) 実施することにより角層バリアを破壊した。角層バリアを破壊したことによって起こる剃毛部位付近に対する自発的な掻き行動を無人下ビデオにて被験薬投与前後各 30 分間観察し、その掻き行動回数の変化 (%) を測定した。溶媒には 100 % エタノールを用い、被験化合物として、実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 6、実施例 12、実施例 29、実施例 52、実施例 364、実施例 381 及び実施例 383 の本発明化合物を用いた。薬物は剃毛部位付近に塗布 (100 μ l) した。結果を表 4 に示す。

表 4

被験化合物		平均掻き行動回数	標準誤差	試験動物数 (n =)
対照群		143.03	45.34	9
実施例 1	0.10%	16.47	5.94	9
実施例 2	0.10%	30.24	8.65	8
実施例 3	0.10%	14.81	4.64	8
実施例 6	0.10%	45.41	20.19	7
実施例 12	0.10%	20.82	6.39	8
実施例 29	0.10%	15.74	6.02	6
実施例 52	0.10%	24.74	14.38	5
実施例 364	0.01%	53.36	21.47	8
実施例 381	0.01%	68.73	13.64	6
実施例 383	0.01%	20.73	7.23	8

被験化合物は角層バリアを破壊によって誘発された自発的掻き行動を有意に抑制した。このことから、本発明化合物は外用剤として用いることに

より乾皮症やアトピー性皮膚炎、その他全身の痒みにも有効である。

処方例 1

実施例 1 の本発明化合物 100g、D-マンニトール 292g、トウモロコシデン
プン 120g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 28g を流動層造粒乾燥
5 機 (STREA ; パウレック) に投入し、5% ヒドロキシプロピルセルロース水
溶液を所定量噴霧し造粒する。乾燥後、粉碎・整粒機 (コーミル ; パウレ
ック) により整粒を行い、混合機 (ボーレコンテナミキサー MC20 型 ; コ
トブキ技研) にて所定量のステアリン酸マグネシウムと混合後、ロータリ
ー打錠機 (コレクト 12HUK ; 菊水) により直径 7mm、140mg/錠に成形し、本
10 発明化合物 25mg を含有する錠剤を得る。

処方例 2

実施例 1 の本発明化合物 75g、乳糖 180g、トウモロコシデンプン 75g、カ
ルメロースカルシウム 18g を攪拌造粒機 (バーチカルグラニュレーター
VG-01 型) に投入し、5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を所
15 定量加え造粒した後、流動層造粒乾燥機 (STREA ; パウレック) により乾燥
し、粉碎・整粒機 (コーミル ; パウレック製) にて整粒する。整粒物をカ
プセル充填器 (カプセルフィラー ; シオノギクオリカプス) により 3 号カ
プセルに 120mg を充填し、本発明化合物 25mg を含有するカプセル剤を得る。

処方例 3

20 実施例 1 の本発明化合物 2.5g 及び塩化ナトリウム 4.5g を秤取し、注射
用水 450mL を加え攪拌溶解し、0.1mol/L 塩酸又は 0.1mol/L 水酸化ナトリウ
ムで pH を 6.5 に調整する。その後注射用水を加え、全量 500mL とする。
調整液をメンブランフィルター (孔径 0.22 μ m) を用いて加圧ろ過する。次
に滅菌された 5mL 褐色アンプルに無菌的に 5.3mL 充填し、本発明化合物
25 25mg 含有する注射剤を得る。なお調製から充填まで無菌操作法により製
する。

処方例 4

ウイテプゾール H-15 (ヒュルス社製) 99.75g を 45℃ で熔融した後、実施
例 1 の本発明化合物 0.25g を添加し、かきまぜ分散させる。これを、温時

沈降に注意しながら 1 g 坐剤型に注入し、固化後型から分離し本発明化合物 25mg を含有する坐剤を得る。

処方例 5

実施例 1 の本発明化合物を 0.5g、リン酸二水素ナトリウムを 5.2g、リン酸一水素ナトリウムを 11.9g、塩化ナトリウムを 2.5g、塩化ベンザルコニウムを 0.3g 秤取し、精製水 950mL を加え攪拌溶解し、更に精製水を加えて全量を 1000mL とする。調製液をメンブランフィルター(孔径 0.2 μ m)を用いて加圧ろ過する。次に滅菌された 5mL 用点眼瓶に無菌的に 5mL 充填し、本発明化合物 0.5mg/mL の点眼剤(5mL)を得る。なお調製から充填まで無菌
5
10 操作法により製する。

処方例 6

オリーブ油を 80g、セタノールを 15g、ステアリルアルコールを 15g 秤取し、水浴上で 70℃に加温し攪拌溶解する(油相)。別に実施例 1 の本発明化合物を 1g、ポリソルベート 80 を 10g、ラウリル硫酸ナトリウムを 5g、パラ
15 オキシ安息香酸メチルを 0.25g、パラオキシ安息香酸プロピルを 0.15g、精製水を 880g 秤取し、水浴上で 70℃に加温し攪拌溶解する(水相)。真空乳化装置に油相および水相を入れ 70℃、真空下、ホモミキサーにて高速回転で乳化する。その後、低速攪拌しながら 35℃まで水冷する。次に 50mL のローション用容器に 50mL 充填し、本発明化合物 1.0mg/mL のローション剤
20 (50mL)を得る。

処方例 7

白色ワセリンを 250g、ステアリルアルコールを 250g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 を 40g 秤取し、水浴上で 70℃に加温し攪拌溶解する(油相)。別に実施例 1 の本発明化合物を 1g、プロピレングリコール 120g、パ
25 ラオキシ安息香酸メチル 0.25g、パラオキシ安息香酸プロピルを 0.15g、精製水を 340g 秤取し、水浴上で 70℃に加温し攪拌溶解する(水相)。真空攪拌混合装置に油相及び水相を入れ、70℃、真空下、攪拌し乳化する。その後冷却し、固まるまで緩く攪拌して製し、得られた軟膏は、10g 用軟膏つぼ又は 10g 用軟膏チューブに充填し、本発明化合物 1.0mg/g の軟膏を得る。

処方例 8

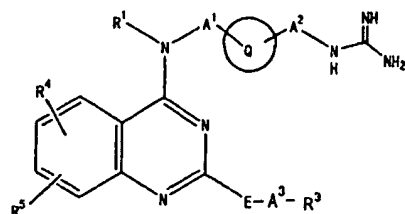
- ゼラチンを 110g、ポリビニルアルコールを 25g、メチルセルロースを 10g 秤取し、混合し、混合末を得る。これにグリセリン 13g を加え小型混合機を用いて分散する。これに精製水 100g を加え 60℃に加熱し溶解する。更に
- 5 カオリン 85g を加え、60℃で分散する。別途グリセリン 20g 及びポリアク
リル酸ナトリウム 5g を混合し得られた分散液を加え、60℃で溶解分散す
る。次にポリブテン 15g を加え 60℃で分散する。これに実施例 1 の本発明
化合物 0.5g を加え 50℃で分散しペーストを得る(500g 中、化合物 D を 0.5g
含有)。その後、支持体(不織布)に展延(100g/700cm²)し、ポリエチレン
- 10 フィルム(50 μ m)のライナーでカバーし裁断し、貼付剤を得る。本発明化
合物 1mg は貼付剤 7 cm² に含有する。

産業上の利用可能性

- 上記のように本発明化合物は、優れた掻き行動抑制作用、すなわち、鎮
- 15 痒作用を有するので、掻痒を伴う疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、蕁
麻疹、乾癬、乾皮症、白癬、尋常性白斑、虫排泄・分泌物が原因となる局所
性皮膚掻痒症、結節性痒疹、腎透析、糖尿病、血液疾患、肝疾患、腎疾患、
内分泌・代謝異常、内臓悪性腫瘍、甲状腺機能亢進症、自己免疫疾患、多
発性硬化症、神経疾患、精神神経症、アレルギー性結膜炎、春季カタル、
- 20 アトピー性角結膜炎又は嗜好品・薬剤の過度の使用などに伴っておこる痒
みの予防・治療剤として用いることができる。また、ノシセプチンアンタ
ゴニスト作用を有するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、慢性リウマチ、
また、帯状疱疹痛や帯状疱疹後痛などに代表される神経因性疼痛も含む痛
みを伴う疾患に対する治療剤、精神障害および生理学的障害の治療、特に
- 25 不安及びストレス障害、抑鬱、外傷性障害、アルツハイマー病又は他の痴
呆症による記憶障害の治療、肥満症のような食餌障害治療、動脈血圧障害
の治療又はモルヒネ等による耐性克服薬として用いることができる。

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (1)



(1)

で表されるキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

式中、 R^1 は、水素原子又はアルキルを表し；

- 5 環Qは、シクロヘキシレン基又はフェニレン基を表し；

A^1 及び A^2 は、同一又は異なって、単結合又はアルキレン基を表し；

Eは、 $-NHCO-$ 又は $-CON(R^2)-$ （式中、 R^2 は水素原子又はアルキルを表す。）を表し；

A^3 は、 $A^{31}-A^{32}-A^{33}$ を表し、

- 10 A^{31} 及び A^{33} は、同一又は異なって、単結合、又は、置換可能な位置に同一若しくは異なった1～2個の置換基を有していてもよい炭素数1～6の、二価の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基を表し、一つの炭素原子が二つの分枝鎖を有する場合には、かかる炭素原子とともに二価のシクロアルキルを形成してもよく、

- 15 A^{32} は、単結合、酸素原子、硫黄原子、又は、 $-N(R^{32})-$ （式中、 R^{32} は水素原子又はアルキルを表す。）を表し；

R^3 は、置換されていてもよい炭素数1～8の非環式脂肪族炭化水素基、1～3環性であって置換されていてもよい炭素数3～10の環式脂肪族炭化水素基、1～2環性であって置換されていてもよい炭素数6～12の芳香族炭化水素基、又は、1～3環性であって置換されていてもよい複素環基を表し；

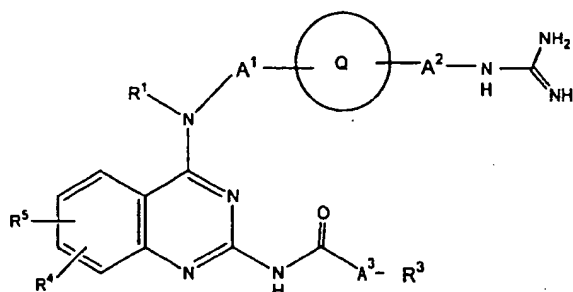
- 20 環式炭化水素基、又は、1～3環性であって置換されていてもよい複素環基を表し；

Eが $-CON(R^2)-$ の場合は、この $-N(R^2)-$ と $-A^3-R^3$ で環状アミノ基を形成してもよく；

R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、アルコキシ、又は、ハロゲンを表す。

但し、N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-2-イル}-4-クロロベンズアミド 及び
 5 N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-クロロベンズアミド並びにそれらの塩は除く。

2. 次の一般式 (1a)



(1a)

で表される請求項 1 記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

10 3. R^1 が水素原子である請求項 2 記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

4. 環 Q がシクロヘキシレン基である請求項 2 記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

5. A^1 及び A^2 が単結合である請求項 2 記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

15 6. A^{31} 、 A^{32} 、及び、 A^{32} が単結合である請求項 2 記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

7. R^3 が、1～2 環性であって置換されていてもよい炭素数 6～12 の芳香族炭化水素基、若しくは、1～3 環性であって置換されていてもよい複素環基である請求項 2 記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

20 8. R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子若しくはアルキルである請求項 2 記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

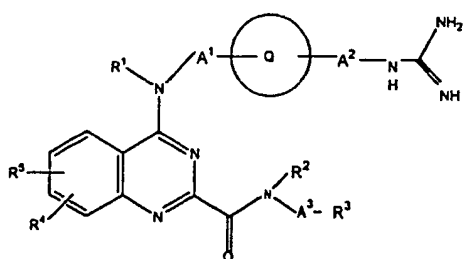
9. R^1 が水素原子であり、環 Q がシクロヘキシレン基であり、 A^1 及び A

- ²が単結合であり、 A^{31} 、 A^{32} 及び A^{32} が単結合であり、 R^3 が、1～2環性であって置換されていてもよい炭素数6～12の芳香族炭化水素基、若しくは、1～3環性であって置換されていてもよい複素環基であり、 R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子若しくはアルキルである請求項2記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

10. 一般式(1a)で表されるキナゾリン誘導体が、N-{4-[(1R, 2S)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド、N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-4-メトキシベンズアミド、N-{4-[(1S, 2R)-2-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド からなる群から選択される化合物である請求項2記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

11. 請求項2記載の一般式(1a)で表されるキナゾリン誘導体又はそれらの塩を有効成分とする鎮痒剤。

12. 次の一般式(1b)



(1b)

で表される請求項1記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

13. R^1 が水素原子である請求項12記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。
14. 環Qがシクロヘキシレン基である請求項12記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。
15. A^1 及び A^2 が単結合である請求項12記載のキナゾリン誘導体又は

それらの塩。

16. A^{31} 、 A^{32} 、及び、 A^{32} が単結合である請求項12記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

17. R^2 が水素原子である請求項12記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

18. R^3 が、置換されていてもよい炭素数1～8の非環式脂肪族炭化水素基、若しくは、1～3環性であって置換されていてもよい炭素数3～10の環式脂肪族炭化水素基である請求項12記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

19. R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子若しくはアルキルである請求項12記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

20. R^1 が水素原子であり、環Qがシクロヘキシレン基であり、 A^1 及び A^2 が単結合であり、 A^{31} 、 A^{32} 、及び、 A^{32} が単結合であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が、置換されていてもよい炭素数1～8の非環式脂肪族炭化水素基、若しくは、1～3環性であって置換されていてもよい炭素数3～10の環式脂肪族炭化水素基であり、 R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子若しくはアルキルである請求項12記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

21. 式(1b)で表されるキナゾリン誘導体が、4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-6-メチル-N-ネオペンチルキナゾリン-2-カルボキサミド、4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(3,3-ジメチルブチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド、4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-シクロヘプチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド、4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-N-(2-エチルブチル)-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド、4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-6-メチル-N-n-プロピルキナゾリン-2-カルボキサミド、及び 4-(((1S, 2R)-2-[[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ)-

N-イソブチル-6-メチルキナゾリン-2-カルボキサミドからなる群から選択される化合物である請求項 1 2 記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩。

2 2. 請求項 1 2 記載の一般式 (1b) に記載のキナゾリン誘導体又はそれらの塩を有効成分とする鎮痒剤。

5

10

15

20

25